

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía

***EFICACIA DE LA GLUTAMINA COMO AGENTE
PROTECTOR EN LA MUCOSITIS ORAL Y
RADIODERMITIS INDUCIDA POR LA RADIOTERAPIA
O RADIO/QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO***

TESIS DOCTORAL



David López Vaquero

Sevilla, Septiembre de 2015

Directores: *Prof. Dr. D. Pedro Infante Cossío.
Dra. Dña. Lucía Gutiérrez Bayard
Dr. D. Juan Andrés Rodríguez Ruiz*



Universidad de Sevilla

D. Pedro Infante Cossío, Profesor Titular Vinculado del Departamento de Cirugía, de la Universidad de Sevilla, hace constar que el trabajo titulado ***"Eficacia de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y radiodermatitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello"*** presentado por D. David López Vaquero, ha sido realizado bajo su tutela y dirección y cumple con los requisitos para ser presentado y defendido como Tesis, para optar al Grado de Doctor.

Lo que firma en Sevilla a 28 de Septiembre de 2015.

Fdo: D. Pedro Infante Cossío



Dña. Lucía Gutiérrez Bayard, Profesora Asociada de Ciencias de la Salud adscrita al Departamento Materno Infantil y Radiología de la Universidad de Cádiz y facultativa del Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario Puerta del Mar, hace constar que el trabajo titulado "***Eficacia de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y radiodermatitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello***" presentado por D. David López Vaquero, ha sido realizado bajo su tutela y dirección y cumple con los requisitos para ser presentado y defendido como Tesis, para optar al Grado de Doctor.

Lo que firma en Cádiz a 28 de Septiembre de 2015.

Fdo: Dña. Lucía Gutiérrez Bayard



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D. Juan Andrés Rodríguez Ruiz, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Sección y Director de la Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Puerta del Mar de Cádiz, hace constar que el trabajo titulado "***Eficacia de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y radiodermatitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello***" presentado por D. David López Vaquero, ha sido realizado bajo su tutela y dirección y cumple con los requisitos para ser presentado y defendido como Tesis, para optar al Grado de Doctor.

Lo que firma en Cádiz a 28 de Septiembre de 2015.

Fdo: D. Juan Andrés Rodríguez Ruiz

DEDICATORIA

A mis padres,
porque a ellos les debo todo lo que soy
y hasta donde he llegado.
Ellos me enseñaron que no hay que conformarse,
y que hay que trabajar y luchar a diario
hasta conseguir lo que uno persigue.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. D. Pedro Infante Cossío, por inculcarme desde siempre el amor por la especialidad, por el trabajo científico y por guiarme en la realización de este trabajo.

A la Profa. Dña. Lucía Gutiérrez Bayard, sin ella no hubiera podido realizar este estudio de investigación. Gracias por enseñarme y ayudarme en esta cruzada.

Al Dr. D. Juan Andrés Rodríguez Ruiz, por ser mi mentor, un ejemplo de trabajo, disciplina y de profesionalidad en el mundo de la Cirugía Oral y Maxilofacial. También por ser mi amigo.

A la Dra. Dña. Mónica Saldaña Valderas, porque ella me ha guiado y enseñado en el mundo de la investigación, estando allá donde yo esté, muy cerca para todo.

A D. Roberto Conde, por hacerse cargo de los costes de la fabricación de la medicación y de la póliza de seguros, sin la que hubiera sido posible realizar el estudio.

GLOSARIO ABREVIATURAS

AA	Aminoácido
AAG	Acontecimientos Adversos Graves
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
CCC	Cáncer de Cabeza y Cuello
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CRO	Clinical Research Organization
EVA	Escala Visual Analógica
GLN	Glutamina
CV	Calidad de Vida

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia y la radioterapia son dos de las armas terapéuticas más ampliamente usadas para el tratamiento del cáncer. Estos dos pilares del tratamiento oncológico no están libres de efectos adversos. Uno de los efectos adversos que con más frecuencia se produce es la mucositis que se asocia con dolor y limitación ante una correcta deglución con la consecuente deshidratación y malnutrición. En los casos más severos puede obligar a una interrupción del tratamiento, lo que conlleva la imposibilidad de la correcta optimización de los protocolos de tratamiento. Para una adecuada resolución de las lesiones en la mucosa oral a veces es necesario incluso disminuir las dosis o una modificación del esquema terapéutico, lo que supondría un cambio en la supervivencia global del paciente ante la enfermedad.

Tanto la incidencia como la severidad de la mucositis varían de paciente a paciente, dependiendo del tratamiento aplicado. En pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia en altas dosis se observa que del 85-100% de pacientes desarrollará mucositis (grado 3/4), y de estos, el 15% requerirán ingreso hospitalario

Es evidente que las consecuencias de una mucositis mal tolerada, llevadas a su extremo podrían ser la interrupción del tratamiento y hasta el ingreso hospitalario por malnutrición, para proporcionar un soporte adecuado en un enfermo en principio pluripatológico. Además, el sujeto con cáncer de cabeza y cuello suele ser gran fumador y bebedor y se enfrenta a su enfermedad con un estado nutricional deficiente. Este hecho, aparte de convertirse en un aumento de la morbi/mortalidad, también se traduce en un aumento de los costes económicos derivados del tratamiento de la enfermedad.

La glutamina, aminoácido dispensable o “no esencial”, es el aminoácido libre más abundante en el plasma y en los tejidos orgánicos a la par que la fuente de nitrógeno de muchas y variadas vías biosintéticas. Representa el 50% del total

de los aminoácidos del organismo y bajo condiciones fisiológicas es sintetizada en grandes cantidades. Pero se convierte en indispensable en pacientes con enfermedad catabólica y situaciones de estrés, ya que sus necesidades superan la producción endógena, afectando sobre todo a la estructura y función de las células de la mucosa del tracto gastrointestinal, páncreas, pulmón, endotelios, sistema inmune y tejidos lesionados. Su acción trófica sobre la superficie mucosa y su contribución al efecto barrera son dos de sus principales efectos.

En la literatura ha sido bien reportada la importancia de la glutamina como nutriente esencial para las células de división rápida y para las células que pueden tener bruscos aumentos, relacionados con su función, en sus demandas energéticas como son las células de la fagocitosis y de la secreción. La glutamina proporciona la mayor parte de la energía requerida por los linfocitos y los macrófagos, pero sobre todo, el organismo la emplea como sustrato básico en la síntesis de los ácidos nucleicos y de otros constituyentes que se requieren en la división celular. Los requerimientos de glutamina de linfocitos, macrófagos, sistema inmune al completo y sistema hematopoyético aumentan en las situaciones de alta proliferación celular, como la sepsis o la agresión. Se considera también que el proceso de curación-cicatrización, puede incrementar aún más los requerimientos de glutamina.

No existe mucha literatura que implique a la glutamina como objeto de estudio. La mayoría de los artículos de la literatura datan de los últimos 15 años y comienzan con el estudio generalizado de la glutamina, su metabolismo y su papel dentro de diversas situaciones patológicas que abren la puerta a la investigación sobre la eficacia de la suplementación nutricional con glutamina para la prevención o tratamiento de diversas situaciones patológicas de estrés catabólico, como es el tratamiento del cáncer. Existen indicios de que actúa en favor de las células de recambio rápido como las de la piel y mucosas, además de fortalecer indirectamente el sistema inmunitario y la síntesis proteica.

El estado de estrés producido por la radioterapia o radioquimioterapia en el mencionado contexto se caracteriza por un déficit relativo de este aminoácido. La suplementación con glutamina podría tener un papel importante en la

prevención de la mucositis, siendo la que se da con quimioterapia la más estudiada. Esta complicación afecta negativamente en la calidad de vida, que puede implicar cambios en la estrategia terapéutica, pudiendo alterar la eficacia del tratamiento, además de un elevado coste económico asociado a una mayor morbi-mortalidad.

Además, existen pocos estudios doble-ciego, aleatorizados y controlados que evalúen el efecto directo en la prevención de la mucositis con la glutamina y la radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Nuestro estudio pretende, por lo tanto, responder a un interrogante clínico de gran relevancia no bien resuelto, ya que permitiría establecer en qué medida la glutamina es eficaz en la prevención y/o disminución de la duración y severidad de la mucositis producida por radioterapia y/o quimioterapia. Además se introduce el tema de la dermatitis producida por la radioterapia, y queremos dar respuesta a la pregunta de si la glutamina también ejerce un efecto protector sobre ella.

OBJETIVOS

Comparar la eficacia en la prevención y tratamiento de la mucositis oral y dermatitis cervicofacial producida por la radioterapia o radioquimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un ensayo clínico en fase II, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y unicéntrico en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia o radio/quimioterapia concomitante para comparar el efecto de la glutamina por vía oral versus placebo (maltodextrina) en la mucositis oral y radiodermatitis cervicofacial asociada.

El tamaño muestral fue de 50 pacientes, divididos en dos grupos, uno control y otro experimental. La asignación aleatoria seguirá una relación 1:1 a uno de los siguientes brazos de tratamiento

- Grupo control (A): Los pacientes tomarán un módulo nutricional con maltodextrina (placebo).
- Grupo experimental (B): Los pacientes tomarán un módulo nutricional con glutamina.

La variable principal fue la evaluación del grado de mucositis oral y dermatitis a las 6 semanas de tratamiento y se realizó mediante registros de fotografías de la cavidad oral y de la piel cervicofacial en determinados momentos del tratamiento. La evaluación objetiva del grado de mucositis y la toma de las fotografías fue realizada por los dos mismos evaluadores durante todo el estudio. La escala para evaluar de forma objetiva la mucositis es la NCI-CTCAE v3.0, que incluye datos objetivos de exploración y funcionales subjetivos del paciente. La dermatitis será valorada con la escala NCI-CTC v3.0.

Las variables secundarias fueron la evaluación del dolor en los dos grupos de pacientes, pérdida de peso, momento de aparición de la mucositis, cantidad total de leucocitos y proteínas totales y progresión clínica del cáncer a los 6 meses de la finalización del tratamiento.

RESULTADOS

No existieron diferencias estadísticamente significativas para el grado de mucositis oral clínica a la sexta semana de tratamiento entre un grupo y otro debidas a la administración de glutamina ($p=0,359$). Tampoco existieron diferencias para la mucositis funcional observada en un grupo y otro ($p=0,198$). Hemos encontrado que existe una correlación con significación estadística entre ambas mucositis con un coeficiente de 0,7.

Sin embargo sí se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el grado de radiodermatitis entre un grupo y otro a la sexta semana de tratamiento ($p=0,032$).

No existen diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en cuanto al dolor percibido, la pérdida de peso, el número de leucocitos y proteínas totales y en cuanto a la progresión clínica del cáncer.

CONCLUSIONES

En nuestra población de estudio, la administración de glutamina no hizo que se hallaran diferencias en cuanto al grado de mucositis oral encontrada a las seis semanas de tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, y sí para la aparición de radiodermitis cervicofacial.

ÍNDICE

	<u>Pág.</u>
<u>1. INTRODUCCIÓN</u>	1
1.1. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO: GENERALIDADES	3
1.1.1. DEFINICIÓN	3
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y DIMENSIÓN DEL PROBLEMA	5
1.1.3. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	6
1.1.4. CONDICIONES PREDISPONENTES	9
1.1.5. FACTORES PRONÓSTICOS	10
1.2. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	12
1.3. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	15
1.4. CLASIFICACIÓN Y ESTADIAJE	18
1.5. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO	22
1.6. TOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS	36
1.6.1. LESIONES POR RADIOTERAPIA	36
1.6.2. LESIONES POR QUIMIOTERAPIA	42
1.7. MUCOSITIS ORAL	45
1.7.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA MUCOSITIS	47
1.7.2. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN	49
1.8. LA GLUTAMINA	58
1.8.1. PROPIEDADES DE LA GLUTAMINA	58
1.8.2. ACCIONES DE LA GLUTAMINA	60
1.8.3. ESTADO ACTUAL DEL PAPEL DE LA GLUTAMINA EN LA PREVENCIÓN DE LA RADIO-MUCOSITIS	62
<u>2. JUSTIFICACIÓN Y ACREDITACIONES</u>	71
2.1. JUSTIFICACIÓN	73
2.2. ACREDITACIONES PREVIAS	75
<u>3. HIPÓTESIS METODOLÓGICA</u>	77
<u>4. OBJETIVOS</u>	81
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL	83
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	83
<u>5. MATERIAL Y MÉTODOS</u>	85
5.1. TIPO DE ESTUDIO	87
5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	102
5.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	102

5.4. POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO	102
5.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	103
5.6. RECURSOS NECESARIOS	107
5.6.1. RECURSOS HUMANOS	107
5.6.2. RECURSOS FÍSICOS	107
5.7. METODOLOGÍA DE ESTUDIO	107
5.7.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SELECCIÓN	107
5.7.2. METODOLOGÍA DE TRATAMIENTO EXPERIMENTAL Y CONTROL	112
5.8. DESARROLLO DEL ESTUDIO	114
5.8.1. SECUENCIA DEL ESTUDIO	114
5.8.2. CALENDARIO Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	116
5.9. EVALUACIONES DEL TRATAMIENTO	119
5.10. REPASO DE LOS SUCESOS ADVERSOS Y DE RETIRADA DEL ESTUDIO	121
5.10.1. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD Y SUCESOS ADVERSOS	121
5.10.2. RETIRADA DEL ESTUDIO	121
5.10.3. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	123
5.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	124
5.11.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	124
5.11.2. POBLACIÓN DEL ANÁLISIS	125
5.11.3. CRITERIOS DE VALORACIÓN	125
5.11.4. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	126
5.12. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	127
5.12.1. CONSIDERACIONES GENERALES	127
5.12.2. OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	127
 6. RESULTADOS	 129
6.1 POBLACIÓN DEL ANÁLISIS	131
6.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO SIMPLE	133
6.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS	133
6.2.2. VARIABLES CLÍNICAS BASALES	136
6.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE HOMOGENEIDAD DE GRUPOS	145
6.3.1. EDAD	145
6.3.2. SEXO	146
6.3.3. HÁBITO TABÁQUICO	147
6.3.4. CONSUMO DE ALCOHOL	148
6.3.5. RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO RECIBIDO	149
6.3.6. RADIOTERAPIA/QUIMIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO RECIBIDO	150
6.3.7. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN PREVIA A RTP/QTP	150
6.4. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PRINCIPAL Y SECUNDARIAS	151
6.4.1. GRADO DE MUCOSITIS ORAL CLÍNICA	153
6.4.2. GRADO DE MUCOSITIS ORAL FUNCIONAL	156
6.4.3. CORRELACIÓN ENTRE MUCOSITIS CLÍNICA Y FUNCIONAL	159
6.4.4. GRADO DE RADIODERMITIS	159
6.4.5. DOLOR	162
6.4.6. PESO	163

6.4.7. MOMENTO DE APARICIÓN DE LA MUCOSITIS	164
6.4.8. LEUCOCITOS	166
6.4.9. PROTEÍNAS TOTALES	168
6.4.10. PROGRESIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER	170
6.6. SEGURIDAD	171
7. DISCUSION	175
<hr/>	
7.1. VALIDEZ INTERNA	177
7.1.1. ANÁLISIS DE LA MUESTRA DE PACIENTES	177
7.1.2. ANÁLISIS DE LOS POSIBLES FACTORES DE CONFUSIÓN	177
7.1.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y FACTORES CLÍNICOS DE INTERÉS	179
7.1.4. ANÁLISIS DE LA HOMOGENEIDAD DE GRUPOS	180
SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS BASALES	
7.1.5. ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL Y SECUNDARIAS	180
7.1.6. ANÁLISIS DEL OBJETIVO PRINCIPAL	181
7.1.7. ANÁLISIS DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS	183
7.2. VALIDEZ EXTERNA	185
7.2.1. PRINCIPALES HALLAGOS DE LOS ENSAYOS PUBLICADOS	187
7.2.2. DISCUSIÓN CON LOS ENSAYOS CLÍNICOS PUBLICADOS	189
7.3. CONSIDERACIONES FINALES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO	193
8. CONCLUSIONES	195
<hr/>	
9. BIBLIOGRAFÍA	199
<hr/>	
10. ANEXOS	221
<hr/>	

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO: GENERALIDADES

1.1.1. DEFINICIÓN

Bajo el término de cáncer de cabeza y cuello (CCC) se incluye un grupo de neoplasias localizadas en senos paranasales y cavidad nasal, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando y base de lengua), hipofaringe, laringe, cavidad oral (mucosa yugal, encía, paladar duro, lengua móvil y suelo de boca), labio y glándulas salivales (figura 1). Se excluyen de esta definición el resto de tumores de la vía aerodigestiva superior, neoplasias cutáneas, del sistema nervioso y tiroides.

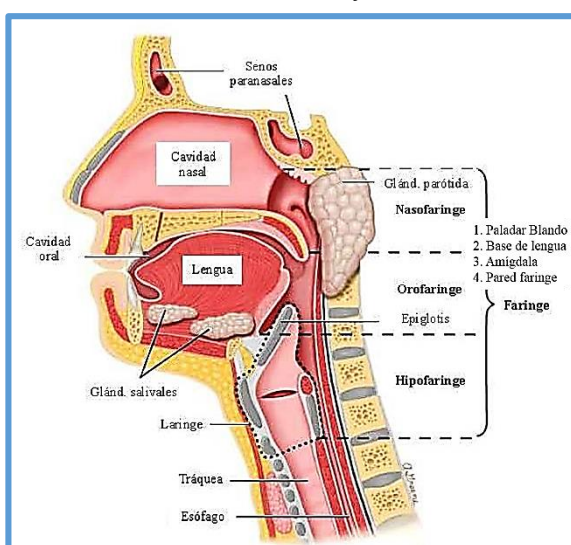


Figura 1. Posibles localizaciones del cáncer de cabeza y cuello.

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer de cabeza y cuello constituye en conjunto la quinta neoplasia con mayor incidencia en la población mundial, siendo el tercer tumor más prevalente en el mundo, sólo superado por el cáncer de mama y el colorrectal. Se calcula que afecta al 7% de todos los individuos diagnosticados de cáncer¹.

De todos los individuos diagnosticados, aproximadamente, el 75% es población masculina. La mortalidad anual a nivel mundial se estima en aproximadamente 350.000 pacientes. Según su localización, el cáncer de cavidad oral es la primera causa de mortalidad, seguida del cáncer de laringe, oro/hipofaringe y nasofaringe².

Existe una gran variabilidad, en estos datos epidemiológicos, en función del área geográfica considerada. Así en EE.UU. supone un 3% de todos los nuevos cánceres, con 45.000 casos nuevos anuales; sin embargo en algunas zonas como el sudeste asiático es mucho más frecuente y es responsable de hasta un 20% de muertes por cáncer. En España es causante de 13,19/100.000 muertes en varones y de 1,12/100.000 muertes en mujeres al año.

Su incidencia además varía dependiendo del área anatómica considerada. En Europa, el tumor más frecuente es el de laringe (40%), seguido del de orofaringe, cavidad oral y nasofaringe. En la India, el más frecuente es el de cavidad oral, y en China, el de nasofaringe. Dentro de la cavidad oral, la incidencia mayor se da en lengua, suelo de boca y labio; en orofaringe, en base de lengua y amígdala.

La distribución por sexos se decanta a favor de varones en relación 4:1. En España llega a ser de 10:1. La edad de aparición se sitúa en una media de 60 años, siendo más baja si se trata de tumores de glándulas salivales y nasofaringe. Se ha observado una incidencia creciente en adultos jóvenes, fundamentalmente relacionada con un número mayor de casos de cáncer de lengua³. Los pacientes con ausencia de factores clásicos de riesgo, infecciones víricas como agente causal y alteraciones en genes supresores como p53, desarrollan tumores a edades más tempranas.

En aproximadamente del 90% de los casos, la estirpe celular más frecuente de la neoplasia diagnosticada es carcinoma epidermoide, seguida muy de lejos de carcinoma adenoide quístico, melanoma, linfoma, sarcoma y otros.

En el año 2000, se publicó un estudio sobre la epidemiología del cáncer de cabeza y cuello, realizado por el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau⁴, en el que fueron analizados 2500 casos de CCC (carcinoma epidermoide), según localización, distribución por edad y sexo, clasificación TNM, asociación con factores de riesgo y estado al diagnóstico.

En este estudio, se seleccionaron 2500 pacientes diagnosticados de forma consecutiva entre 1984 y 1998 en el servicio de ORL de dicho hospital. El consumo de tabaco y alcohol se baremó de la siguiente manera: no fumadores o bebedores, fumadores o

bebedores moderados y fumadores o bebedores importantes; según fumaran más o menos de 20 cigarrillos diarios o bebieran más o menos de 100 gramos de alcohol diarios.

Los resultados encontrados fueron los siguientes:

- Localización: en un 51,9% la localización más frecuente fue en la laringe, seguido de orofaringe, cavidad oral e hipofaringe.
- Anatomía Patológica: el 72% fue carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, y el 12% bien diferenciados.
- Edad: la edad media para el conjunto de los 2500 pacientes fue de 61 años. Los carcinomas de faringe, presentaron una media de edad de 55 años, y los de laringe y cavidad oral de 61 años.
- Sexo: del global de pacientes, el 92% fueron hombres y el 8% mujeres, con una relación hombre/mujer 12/1. Se da un gran predominio masculino en laringe e hipofaringe, siendo el predominio mucho menor en cavidad oral y orofaringe.
- Consumo de tabaco y alcohol: el mayor consumo de tabaco se da en laringe, hipofaringe y orofaringe. El mayor consumo de alcohol se da en hipofaringe y orofaringe. Los casos de nasofaringe, parecen no estar tan relacionados con estos factores. Si se asocian ambos factores tóxicos se obtienen los grupos: ni fumadores ni bebedores, fumadores y bebedores moderados y grandes fumadores y bebedores; surgen los siguientes datos. El porcentaje de no fumadores y no bebedores es prácticamente nulo en hipofaringe, laringe y orofaringe, mientras que corresponde a 1 de cada 4 en cavidad oral y nasofaringe. El consumo tóxico intenso se asocia en más del 50% en hipofaringe y orofaringe, mientras que en la nasofaringe es del 7%.
- Estadíaje TNM: la laringe y cavidad oral son las que más se diagnostican en estadios precoces (54% y 41% respectivamente en estadios I y II). Por el contrario, la hipofaringe, la orofaringe⁵ y nasofaringe se diagnostican mayoritariamente en un estadio avanzado.

En este estudio, se concluyó que las diferencias halladas entre las distintas áreas geográfica se explican por el distinto consumo de tabaco y alcohol entre sus habitantes.

Los datos en cuanto a la prevalencia de la enfermedad en la muestra, versan parecidos al sur de Europa.

1.1.3. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Los factores clásicos relacionados más directamente con el desarrollo de CCC son:

1. Consumo de tabaco. El consumo de tabaco, incluidos cigarrillos, cigarros, pipas, tabaco de mascar y rapé, es el factor de riesgo más importante para desarrollar cáncer de cabeza y cuello. Numerosos estudios lo han puesto de manifiesto, junto con el hecho de la disminución del riesgo cuando se abandona este hábito. El fumar en pipa está particularmente vinculado con el cáncer en la parte de los labios que está en contacto con la boquilla de la pipa. Mascar tabaco o tomar rapé se asocia con un incremento del 50% en el riesgo de cáncer de mucosa yugal, encías y de la mucosa labial donde el tabaco tiene el mayor contacto.

El riesgo de desarrollar cáncer de cabeza y cuello en fumadores es de entre 2-12 veces mayor que en los no fumadores. Cerca del 90% de pacientes diagnosticados de cabeza y cuello tienen como antecedente el ser fumadores. Los carcinógenos del tabaco sumados a la alta temperatura pueden conllevar mutaciones genéticas en el epitelio del tracto aerodigestivo superior.

La susceptibilidad genética determina la aparición de líneas celulares de crecimiento incontrolado por inactivación de genes supresores o activación de oncogenes (p53, c-myc)⁶.

El 85% de los casos de cáncer de cabeza y cuello está ligado al consumo de tabaco. Estudios recientes sugirieron que las personas que han consumido marihuana pueden estar en riesgo superior al promedio de desarrollar cáncer de cabeza y cuello. El humo ambiental o “humo de segunda mano” también puede aumentar el riesgo de desarrollar estos tipos de cáncer.

2. Alcohol. El consumo frecuente y abundante de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de cabeza y cuello. No se ha demostrado que el alcohol por sí mismo sea capaz de

iniciar el proceso, sino que actúa como “promotor”, ejerciendo una acción sinérgica con el tabaco. Los componentes del alcohol solubilizan a los carcinógenos del tabaco, permitiendo una mejor entrada en el epitelio.

3. Exposición prolongada al sol. La exposición prolongada al sol está vinculada con el cáncer en el área de los labios⁷.

4. Infecciones. Dos agentes infecciosos han sido relacionados con la aparición del cáncer de cabeza y cuello. El virus del papiloma humano, en especial el subtipo 16 (HPV-16) y el virus de Epstein-Bar (VEB). Otros agentes como el Virus del Herpes Simple y *Helicobacter Pylori*, sugeridos como agentes implicados en el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello, precisan de estudios confirmatorios. La relación de HPV-16 con la génesis de la enfermedad se ha puesto de manifiesto en neoplasias de orofaringe y sin relación con el consumo de tabaco. Se ha podido demostrar una mayor incidencia de este tipo de tumor en individuos con seropositividad para HPV, así como un mayor número de casos en relación con algunas prácticas sexuales. Todo ello confiere una entidad epidemiológica, clínica y molecular diferente al cáncer de cabeza y cuello asociado a HPV⁸⁻¹². En lo que se refiere al VEB, la asociación con el cáncer de nasofaringe ha sido puesta de manifiesto en múltiples estudios epidemiológicos, con independencia de los subtipos histológicos, la etnia considerada y el lugar geográfico. Del mismo modo, diversos trabajos han identificado al VEB en la mucosa y la sangre periférica de los pacientes afectados¹³. La presencia de ADN de VEB en sangre periférica constituye, además, un factor pronóstico independiente de supervivencia y desarrollo de enfermedad a distancia.

5. Sexo. Los hombres son más propensos a desarrollar cáncer oral y orofaríngeo que las mujeres¹⁴.

6. Piel blanca. La piel blanca se vincula con un riesgo mayor de cáncer de labio, debido a la relación anteriormente citada con la exposición solar¹⁵.

7. Edad. Las personas de más de 45 años tienen un riesgo mayor de cáncer oral, aunque este tipo de cáncer puede desarrollarse en personas de cualquier edad¹⁶.

8. Higiene bucal. Las personas con escasa higiene bucodental pueden tener un riesgo mayor de cáncer en la cavidad oral. La mala salud dental y la irritación constante provocada por prótesis dentales mal adaptadas, especialmente en las personas que consumen alcohol y productos derivados del tabaco, pueden contribuir a la inducción del cáncer oral y orofaríngeo.

9. Dieta y nutrición deficientes. Una dieta de bajo contenido en frutas y verduras, una deficiencia en la vitamina A y mascar nueces de betel (una nuez que contiene un estimulante suave popular en Asia) aumentan el riesgo de cáncer oral y orofaríngeo. Es difícil poder determinar la implicación de la dieta, precisándose estudios que definan la relación existente entre esta y los niveles séricos de determinados nutrientes.

10. Inmunodeficiencias. Las personas con debilidad en el sistema inmunológico tienen un riesgo más elevado de cáncer oral y orofaríngeo.

11. Factores ocupacionales. Aunque globalmente la exposición a factores ocupacionales juega un papel limitado en el CCC, en algunos casos concretos constituye un aspecto relevante. Así existe un claro incremento del riesgo de cáncer de senos paranasales en los trabajadores de la metalurgia, madera, industria textil y del cuero, así como en las refinerías. La exposición al asbesto ha sido implicada en algunos estudios de un mayor riesgo de cáncer de laringe, aunque esto es controvertido.

12. Radiaciones. La exposición a radiaciones ultravioleta se asocia a un aumento del riesgo de Cáncer de labio, como ya hemos mencionado. La exposición a radiación gamma incrementa la incidencia de cáncer de glándulas salivales, senos paranasales y sarcomas de cabeza y cuello. El tratamiento con radioterapia de cáncer de cabeza y cuello no se ha relacionado con mayor riesgo de desarrollar neoplasias epiteliales en la vía aerodigestiva superior, pero sí, con la aparición de sarcomas. En cuanto a las radiaciones ionizantes empleadas con fines diagnósticos sólo han mostrado que incrementan las posibilidades de sufrir cáncer de glándulas salivales, relacionándose de forma directa con la dosis recibida.

13. Reflujo gastroesofágico. su presencia se relaciona con la aparición de cáncer de laringe con independencia de la edad, sexo y consumo de tabaco o alcohol¹⁷.

1.1.4. CONDICIONES PREDISPONENTES

La OMS define como condición precancerosa el “*estado general asociado significativamente con un riesgo elevado de Cáncer*”¹⁸.

Esta condición incluye dos tipos de lesiones:

- Leucoplasia.
- Eritroplasia.

La **leucoplasia** se corresponde con una placa o pequeña extensión de tejido, que no está asociada a ningún cuadro clínico, que no se desprende con el raspado (diagnóstico diferencial con lesiones candidiásicas). Es un diagnóstico clínico y no histológico. Generalmente es asintomática, lisa o rugosa y a veces ligeramente sobre elevada, única o multifocal, pudiendo cambiar de aspecto con el tiempo. En cerca de un 70% se da al menos en dos localizaciones a la vez y tiene predilección por el sexo masculino. La mucosa yugal, encías y mucosa labial inferior son los lugares de asentamiento más frecuentes. En suelo de boca y lengua suelen asentar las variantes más displásicas. La histología de la leucoplasia se corresponde con hiperqueratosis.

Su etiología es desconocida. Se asocia al tabaco, ya que el 70% de los pacientes con leucoplasias son fumadores, pero los estudios realizados para observar el cambio producido en las lesiones al dejar el hábito del tabaco no son concluyentes¹⁹. La leucoplasia se asocia también con las radiaciones ultravioletas por la aparición de la queilitis actínica en el bermellón del labio inferior y con microtraumatismos asociados con las prótesis mal ajustadas o con los bordes cortantes de piezas dentales, etc.

La frecuencia hallada entre displasia y malignización depende de los hábitos del paciente y de la localización de la lesión. Se han realizado diversos estudios que han puesto de manifiesto que a los 7 años de seguimiento se maligniza el 17% de las displasias, haciéndolo en el segundo año el 6% (periodo con la frecuencia más alta de malignización)²⁰.

La **eritroplasia** corresponde con una placa eritematosa, que no desaparece con el raspado, que no está incluida en ningún cuadro clínico. Por definición, las eritroplasias

son displásicas, en mayor o menor grado, incluso pudiendo llegar a ser carcinomas in situ o verdaderos carcinomas invasivos.

La localización más frecuente de las eritroplasias es suelo de boca y trígono retromolar. Pueden ser homogéneas, de un color rojo brillante, aterciopeladas y con borde bien delimitado; o por el contrario, heterogéneas, con zonas leucoplásicas intercaladas en su interior (estas tienen un alto porcentaje de malignización).

1.1.5. FACTORES PRONÓSTICOS

- Relacionados con el huésped²¹:

- **Edad:** la tasa de supervivencia disminuye con la edad. La tasa de segundos primarios aumenta con la edad, y la tasa de muertes por enfermedades intercurrentes aumenta con ella.
- **Sexo:** la tasa de supervivencia es mayor en mujeres que en hombres.
- **Inmunocompetencia:** la Inmunidad celular suele estar comprometida de base, y más si hay un estado de alcoholismo previo. El estado de malnutrición compromete más todavía la inmunidad, dándose frecuentemente en estos enfermos.

- Relacionados con el tumor²²:

- **Tamaño:** cuanto más grande sea el tumor implica mayor riesgo de metastatizar.
- **Existencia de adenopatías regionales:** cuando existen adenopatías regionales, en el momento del diagnóstico, o aparecen en el transcurso de la enfermedad, la tasa de curación disminuye a la mitad.

Ciertas características de las adenopatías, como el tamaño, el número, la fijación a planos y estructuras nobles y el nivel (localización) que indican pronóstico²³.

Los parámetros histológicos tales como la invasión extranodal o rotura capsular y el número de ganglios invadidos (positivos) son los dos factores pronósticos más

significativos para la recidiva regional y a distancia. Sólo 1/3 de los pacientes con N+ sobrevive más de 5 años.

- **Patrón histológico:** cuanto más diferenciado es el carcinoma, menos probable es que recurra localmente o que metastatice.
 - Bien diferenciado
 - Moderadamente diferenciado
 - Pobremente diferenciado
 - Indiferenciado
- **Ploidía:** los tumores con dotación diploide en sus células tienen mejor supervivencia que los no diploides. Dos tercios de los casos de cáncer de cabeza y cuello tienen dotación no diploide y están relacionados con un menor grado de diferenciación celular.
- **Marcadores celulares:** son sustancias que sufren cambios cuantitativos con el desarrollo de la enfermedad tumoral en el suero y pueden ser producidos por el tumor o el huésped. Los marcadores tienen tres usos potenciales: detectar la recurrencia de la enfermedad, monitorizar una disminución de la masa tumoral y poder asociar un pronóstico a unos determinados valores del marcador en suero. Para que resulten útiles desde el punto de vista clínico, los marcadores deben cumplir unos determinados requisitos: alto grado de sensibilidad y especificidad, debe existir una buena correlación entre los valores y la masa tumoral y entre los valores y el comportamiento biológico de la enfermedad. Los marcadores más empleados en el CCC son el CEA y el SCC-Ag. Ambos son producidos por el tumor y carecen de correlación con el comportamiento de la enfermedad (muy baja sensibilidad y especificidad).

1.2. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El tumor primario surge y crece condicionado por la anatomía, extendiéndose por contigüidad, comprimiendo o infiltrando estructuras vecinas. Básicamente, el tumor crece con tres tipos posibles de arquitectura: vegetante, ulcerado e infiltrante. La mayor parte de ellos surgen en la mucosa oral, y desde ahí, invaden la submucosa en profundidad. A continuación, invaden estructuras musculares, contenidas por los espacios cervicofaciales. Finalmente, invaden hueso o cartílago en un estadio tardío de la enfermedad. Los tumores se pueden extender siguiendo el camino de estructuras nerviosas y pueden llegar hasta la base del cráneo. Es el caso del Carcinoma Adenoide Quístico, que tiene predilección por la invasión perineural.

También puede producirse la invasión o permeación vascular en un momento tardío de la enfermedad o la extensión hacia espacios o estuches anatómicos como el espacio parafaríngeo o los distintos espacios cervicales.

La metastatización es fundamentalmente a la red linfática regional, por la riqueza de capilares linfáticos existentes en la zona. Esta diseminación posee un patrón bastante predecible, de manera que es difícil que se afecten las últimas estaciones ganglionares sin que estén afectadas las primeras (figura 2).

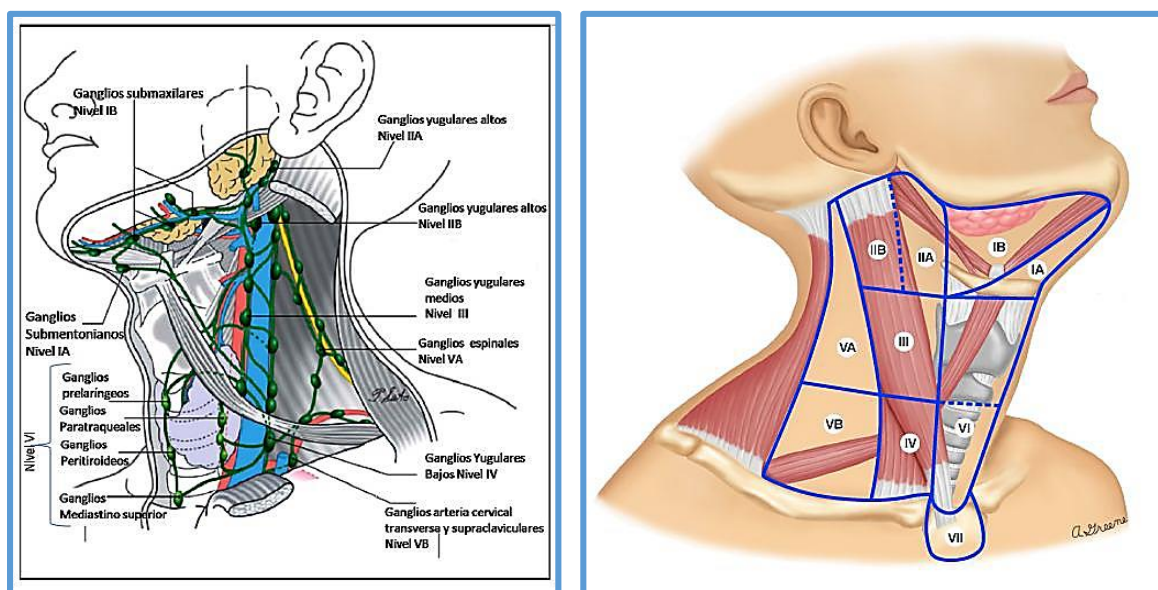


Figura 1. Anatomía y grupos ganglionares de ganglios linfáticos cervicales.

La mayoría de las metástasis linfáticas suelen ser homolaterales, para una localización dada. Cuando la lesión es muy grande y cruza la línea media, o está situada en una situación central, puede haber metástasis contralaterales, predominando siempre hacia el lado donde está el grueso de la lesión. En la lengua y suelo de boca es donde se suelen dar más este tipo de metástasis debido a una rica red linfática cruzada.

Las metástasis linfáticas subclínicas son aquellas que habiéndose producido, no se detectan ni clínica ni radiológicamente, y se descubren en un vaciamiento cervical electivo. La figura 3 muestra esquema de las rutas metastásicas en primer nivel más frecuentes, según la localización del tumor primario.

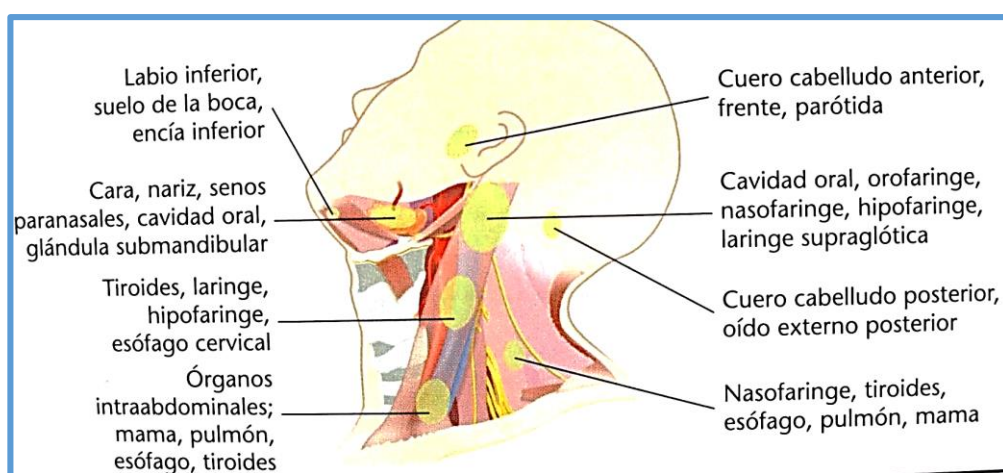


Figura 3. Rutas de metastatización en el cáncer de cabeza y cuello.

Por este motivo, tal y como se explicará más adelante, además del tratamiento local donde se encuentra el tumor primario, se deben tratar las cadenas ganglionares a dónde predeciblemente pudiera metastatizar dicho tumor.

En el momento del tratamiento, existen dos factores muy importantes que van a determinar el éxito del tratamiento: número de ganglios afectados y si existe invasión extracapsular. Los depósitos tumorales en los ganglios linfáticos pueden tener un ritmo de crecimiento muy alto, de ahí la importancia de un seguimiento tan cercano en los dos primeros años.

Las metástasis a distancia son raras y posteriores a las regionales. Las localizaciones más frecuentes son pulmones, hígado y hueso. En el momento del diagnóstico, la

prevalencia es del 1,6%; y el 80% de pacientes que tienen metástasis a distancia, tienen un tumor incontrolado a nivel regional.

Las localizaciones con mayor prevalencia de metastatización a distancia son lengua, nasofaringe e hipofaringe^{24,25}. Hay mayor riesgo cuando se encuentran ganglios afectados en el cuello con invasión extracapsular.

En el pasado, la aparición de una metástasis a distancia iba precedida de una recidiva locorregional. En la actualidad hemos conseguido un mejor control locorregional, por un tratamiento más efectivo en dicho nivel. Aun así no se ha conseguido un aumento de la supervivencia, debido a un incremento de la incidencia de las metástasis a distancia. Es por ello que es esencial una buena selección de los pacientes con alto riesgo de metástasis a distancia.

En lo que hace referencia a los segundos tumores primarios se puede decir que existe entre un 10-35% de probabilidad de que aparezcan a lo largo de la evolución múltiples tumores, pudiendo ser simultáneos entre un 2,5% y un 25%. Para un tumor tratado con éxito (cirugía o radioterapia) en estadio precoz, existe una probabilidad de 20-30% de que aparezca un segundo primario. La mayoría aparecen en tracto aerodigestivo superior, incluyendo esófago, pudiéndose explicar por factores etiológicos (consumo de tabaco y alcohol).

En cuanto a la aparición de segundos primarios, existen algunos grupos de riesgo: se dan con más frecuencia en hombres que en mujeres, más en cavidad oral e hipofaringe que en laringe. Dentro de la cavidad oral, se dan más en localizaciones inferiores tales como suelo de boca, triángulo retromolar y cresta alveolar.

La mayoría aparecen de forma metacrónica, es decir, a partir de los seis meses. De ahí surge la necesidad de recalcar de nuevo la importancia de un seguimiento exhaustivo.

1.3. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

A pesar de los múltiples intentos por realizar campañas destinadas a lograr un diagnóstico precoz, el diagnóstico mayoritario se produce en estadios avanzados²⁶. Este hecho se asocia con el estilo vida y el tipo de paciente: consumo de tabaco y alcohol con desnutrición asociada. Clásicamente se ha considerado la existencia del axioma *“toda lesión intraoral que persista más de 15 días una vez retiradas todas las causas traumáticas o sea resistente al tratamiento habitual, debe ser biopsiada”*.

En la historia clínica debemos hacer hincapié en el consumo de tóxicos, exposición al sol; antecedentes oncológicos, tanto personales como familiares; realizar una valoración del estado nutricional y del apoyo social.

Los principales signos clínicos sospechosos que deben ser cuidadosamente valorados son los siguientes:

- **Dolor:** generalmente irradiado hacia oído (en lengua, amígdala, laringe, hipofaringe), o hacia órbita (en nasofaringe, senos paranasales).
- **Hemorragia:** cuando los tumores son grandes o infiltran vasos sanguíneos.
- **Disfagia:** por compresión extrínseca de la vía digestiva, en tumores avanzados.
- **Trismus:** por infiltración de la musculatura masticatoria.

En la exploración local de la cavidad oral, debe prestarse si la lesión asienta sobre eritroleucoplasias, valorar el grado de infiltración con palpación manual y observar el grado de anquiloglosia sobre todo en suelo de boca y lengua. También la posibilidad de infiltración ósea tanto mandibular como maxilar.

A la exploración regional o cervical, el paciente debe estar sentado y relajado, con el cuello levemente flexionado hacia delante y hacia el lado que se va a explorar. Se deben valorar determinados parámetros relacionados:

- **Tamaño:** es subjetivo, ya que depende de la profundidad. Cuando encontramos un nódulo aumentado de tamaño, en un 50% será metastático y único, en un

20% el análisis histológico es negativo, y en un 30% habrá más ganglios afectados.

- **Número:** poco fiable por palpación. Cuando se detecta más de un ganglio, en más de un 75% estaremos bajo acierto.
- **Fijación:** se correlaciona directamente con invasión extranodal.

El error global para detectar adenopatías metastásicas por palpación es del 20-30%. El límite a la palpación en superficie es de 0,5 cm y de 1 cm en profundidad. Por lo tanto no todos los ganglios serán palpables, siendo micrometástasis. No todos los ganglios palpables están aumentados de tamaño, ni todos los ganglios aumentados de tamaño son metastáticos, pero se acepta que un ganglio aumentado de tamaño, con una lesión primaria se considera metastático.

Las principales exploraciones complementarias que se emplean en el manejo son:

1. **Biopsia o PAAF:** imprescindible para el diagnóstico definitivo. Debe ser representativa de una muestra de tejido normal y anormal y es preferible que se realice del margen y no de un centro necrótico. La PAAF queda reservada para lesiones submucosas o difíciles de biopsiar.
2. **RX Simple (Ortopantomografía):** queda reservada para evaluar afectación de tejidos duros y óseos. La Ortopantomografía informa de la existencia de infiltración de los maxilares.
3. **Tomografía Computarizada:** técnica estándar para evaluación de tumores malignos en cabeza y cuello. Resulta muy útil para determinar la invasión precoz de la cortical ósea. Es un documento permanente y preciso del estado del cuello. Existe una serie de criterios radiológicos para valorar en el TAC la presencia de adenopatías metastásicas:
 - a. Tamaño aproximado de 10 mm. No detecta depósitos microscópicos.
 - b. Necrosis central: lo más específico es la captación irregular del contraste.
 - c. Forma y agrupamiento: más de tres, aumenta la sensibilidad.
 - d. Extensión extracapsular.

Con la palpación negativa del cuello, el TAC sólo detectará adenopatías metastásicas en un 6% de los casos.

4. **Resonancia Magnética:** posee mejor capacidad de diferenciación de tejidos blandos. Es más sensible para detectar la invasión intramedular y perineural. Su resolución para determinar afectación ósea es deficitaria.
5. **Ecografía:** mucho menos sensible ante la detección de adenopatías. Su especificidad aumenta cuando se usa para guiar la PAAF.
6. **PET:** basada en la detección por la imagen de la actividad metabólica del tumor. Indicado en el estudio de las recidivas y de los tumores de primario desconocido.

1.4. CLASIFICACIÓN Y ESTADIAJE DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Los objetivos de todos los sistemas de clasificación del cáncer son los siguientes:

- Planificación del tratamiento.
- Asociar un pronóstico.
- Evaluación de los resultados del tratamiento.
- Facilitar el intercambio de información en la continua investigación sobre el Cáncer.

El sistema TNM es un sistema que surgió de un acuerdo internacional entre la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) y la UICC (*Union Internationale Contre le Cancer*)^{27,28}. Describe la extensión anatómica de la enfermedad:

- T: tamaño de la lesión (labio, cavidad oral y parótida) o invasión de estructuras vecinas (seno maxilar, nasofaringe, hipofaringe y laringe).
 - Tis: Carcinoma in situ
 - T1: Tumor menor de 2 cm.
 - T2: tumor entre 2 y 4 cm.
 - T3: tumor de más de 4 cm.
 - T4: tumor que invade estructuras adyacentes.
- N: estado de afectación regional, o metástasis cervicales. No tiene en cuenta el nivel de inicio, aunque pueda asociar un determinado pronóstico. Podemos ver un esquema en la figura 4.
- M: presencia o no de metástasis a distancia.
 - M0: no existencia de metástasis a distancia.
 - M1: existen metástasis a distancia.

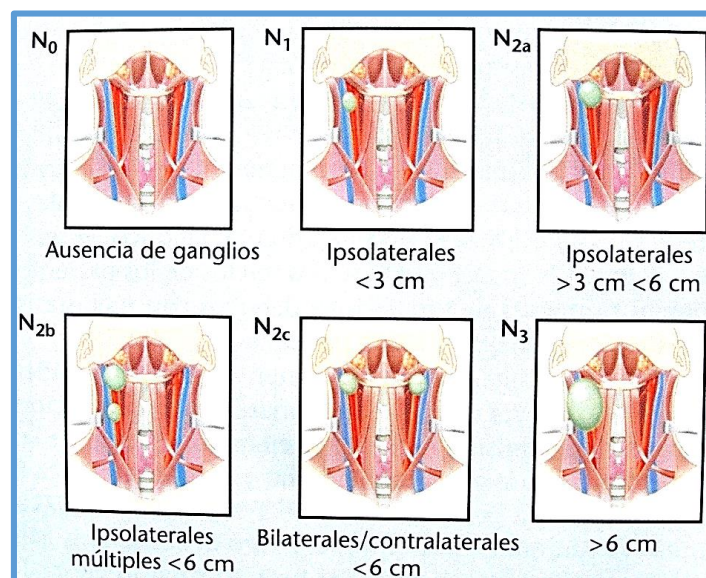


Figura 4. Clasificación de la N en la clasificación TNM.

Dentro del sistema TNM, existe el cTNM (TNM clínico), que se basa en los hallazgos clínicos y los obtenidos en las distintas pruebas complementarias solicitadas. Este debe determinarse antes de empezar cualquier tratamiento. Todos los casos deben confirmarse con la realización de una biopsia, con un diagnóstico histológico definitivo. El pTNM (TNM patológico), es el que se obtiene después del análisis histológico de la pieza quirúrgica, si dentro del tratamiento planificado se realizó cirugía. Se basa en el cTNM, y lo modifica según la información obtenida en dicho análisis.

El propósito de realizar un estadiaje es asociar un pronóstico a cada estadio. Podemos ver en la figura 5 la clasificación según el estadio y TNM.

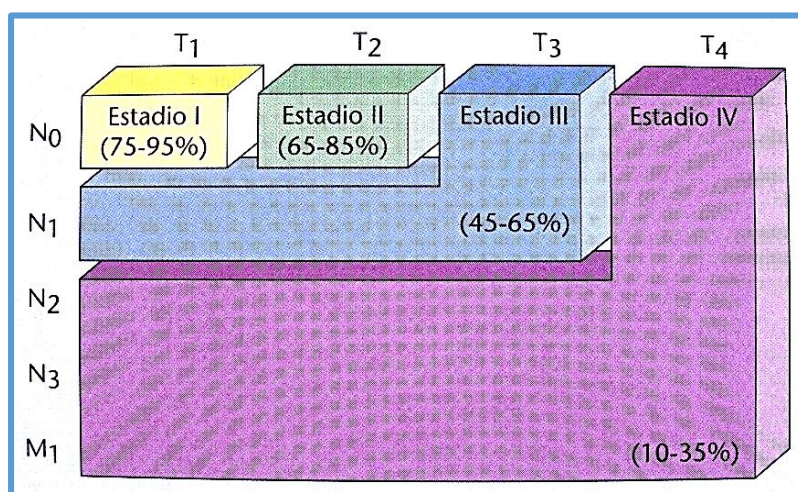


Figura 5. Estadios según clasificación TNM.

Dependiendo de la clasificación TNM, se realiza una clasificación por grados desde el I al IV con dos subdivisiones (a y b) en función de la localización específica. El estadio se asocia con un pronóstico determinado.

El grado de diferenciación es un parámetro histológico de interés relativo. Por lo general, un mayor grado de diferenciación se corresponde con un mejor pronóstico; sin embargo, no se ha podido establecer una asociación directa y específica ni se ha podido correlacionar con el pronóstico de una manera más concreta.

- G1: Bien diferenciado.
- G2: Moderadamente diferenciado.
- G3: Pobrementemente diferenciado.
- G4: Indiferenciado.

Aún existen muchos puntos que se podrían mejorar y tener en cuenta en el futuro para una mejor optimización del tratamiento, estadiaje y asociación de un pronóstico determinado:

Existen otros factores con significación pronóstica, pero aún incierta:

- Huésped: Comorbilidad, Performance status (Karnofsky, ECOG).
- Tumor:
 - Monitorización de marcadores tumorales.
 - Aspecto: exofítico, ulcerado, superficial e infiltrante.
- Histología:
 - Grado de diferenciación.
 - Invasión perineural o microvascular.
 - Espesor tumoral (por ejemplo en lengua).

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Dentro de los dos primeros años después de aplicar el tratamiento se producen el 85% de las recidivas, y tan sólo el 5%, pasado tres años²⁹.

Por tanto, el objetivo del seguimiento es detectar y tratar precozmente las recidivas. Las revisiones durante el primer año deben ser mensuales; cada 2 meses en el segundo año; cada 3 meses el tercero; cada 4-6 meses a partir del cuarto año, y anuales a partir del quinto.

Se debe realizar una exploración completa de la zona local y regional, y solicitar las pruebas complementarias oportunas, como cada 6 meses-1 año realizar un TAC cervicofacial de control.

Otro de los objetivos del seguimiento es detectar la aparición de segundos primarios, que como se mencionó anteriormente, suelen aparecer de forma metacrónica (después de los primeros 6 meses), con una frecuencia del 10-35% en cabeza y cuello.

1.5. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Desde los años 60, se impulsó la combinación de Cirugía y Radioterapia combinados como plan de tratamiento locorregional estándar para la mayoría de las localizaciones del cáncer de cabeza y cuello en estadio avanzado.

El control locorregional se incrementó con el avance en la cirugía reconstructiva, que permite mayor radicalidad en la cirugía ablativa, evitando morbilidad tanto funcional como estética; y con los avances con respecto a la planificación y la dosificación en radioterapia.

- Estadios I y II. Aproximadamente un tercio de los pacientes en el momento del diagnóstico se encuentran en estos estadios. Se dan excelentes resultados en el tratamiento con una supervivencia entre el 70 y 90% a los 5 años con una de las dos modalidades de tratamiento.
- Estadios III y IV. Son los dos tercios restantes aproximadamente, y se consideran estadios locorregionalmente avanzados. La combinación de cirugía más radioterapia consiguió una tasa de recidiva locorregional del 50-60%, y de metástasis a distancia del 20-40%. La supervivencia a 5 años, apenas alcanza el 50%.

Esto lo podemos observar en la figura 6.

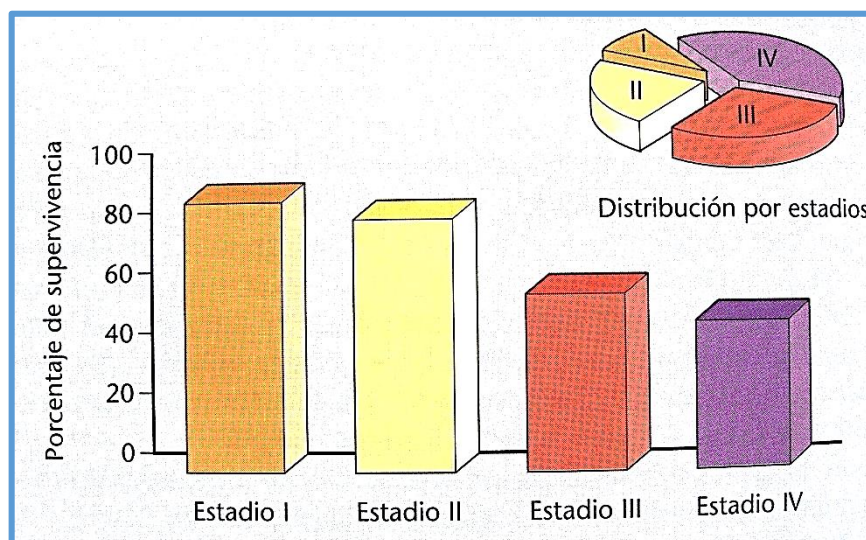


Figura 6. Supervivencia a 5 años según estadio.

A pesar de todos estos avances, con la cirugía y radioterapia no se consiguieron aumentos en la supervivencia, aunque sí un mejor control regional de la enfermedad, provocando un aumento de la incidencia de metástasis a distancia, y de aparición de segundos primarios.

A partir de los años 70, por este motivo, se empezaron a incluir en el tratamiento regímenes de influencia sistémica, incluyéndose la quimioterapia como parte del tratamiento multidisciplinar. La concepción del papel tradicional de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, paliativo en el cáncer metastático o recidivante, ha cambiado gracias a la adecuación de programas integrados con radioterapia en la enfermedad locorregional avanzada. Es por ello, un reto para el profesional aplicar una correcta secuencia de tratamiento, maximizando el control de la enfermedad y minimizando la toxicidad y complicaciones asociadas a este. Este es el objeto de la realización del presente estudio de Investigación.

Técnicamente, la cirugía es un arma terapéutica que hay que saber limitar, debido a que si el tumor es demasiado grande o está cerca de estructuras nobles, habrá que realizar una mutilación grande, que conllevará una cirugía reconstructiva, que se podrá realizar o no en función de la situación previa del enfermo. Por ello, hace un par de décadas se puso de moda “la terapia de preservación de órgano”, aplicando terapias que combinaban la radioterapia y la quimioterapia, sin utilizar la cirugía, evitando así toda la morbilidad que esta produce.

Las dos escalas de valoración del estado previo del enfermo que se emplean para valorar subjetivamente por parte del clínico, nos ofrecen información de cómo podrá afrontar el tratamiento el paciente. Las escalas más utilizadas de *Performace Status* (ECOG y Karnofsky) se detallan en la figura 7.

La figura 8 muestra cómo aumenta la supervivencia en estadios avanzados con la combinación de tratamientos. Cuando se suman la cirugía y radioterapia, la supervivencia mejora, especialmente cuando se compara con la radioterapia aisladamente.

ECOG			KARNOFSKY
Grado	Criterios	%	Estado funcional
0	Actividad normal	100	Capaz de llevar una actividad normal; no necesita una ayuda especial
1	Sintomático pero ambulatorio	90	Incapaz de trabajar; realiza las tareas domesticas; cuida de sí mismo; en alguna tarea necesita ayuda.
		80	
		70	
2	En cama<50%	60	Incapaz de cuidarse sólo; requiere cuidados hospitalarios o equivalentes.
3	En cama>50%	40	
4	100% encamado	20	
5	Muerte	10	Muerte
		0	

Figura 7. Escalas ECOG y Karnofsky.

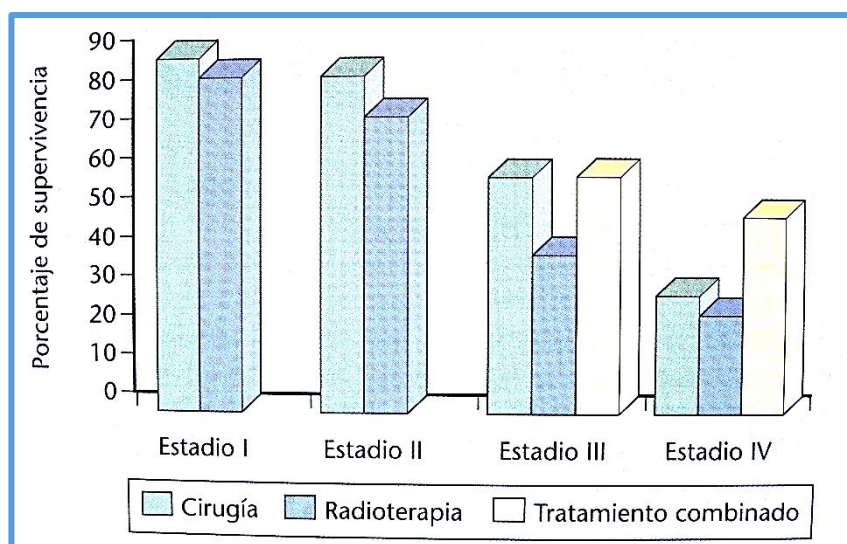


Figura 8. Aumento de supervivencia con combinación de tratamientos.

FACTORES PARA LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

- Factores dependientes del tumor:
 - En T1-T2 accesibles, donde se ocasione un déficit funcional mínimo³⁰.
 - Lesiones grandes o terapia de preservación de órgano, reservando la cirugía para rescate.
 - Lesiones con márgenes mal definidos, muy infiltrantes en profundidad, con grandes zonas eritroleucoplásicas perilesionales, se opta por

radioterapia como tratamiento local, por la dificultad de conseguir buenos márgenes de seguridad^{31,32},

- Factores dependientes del paciente:

- Estado general y nutricional.
- Escalas ECOG y Karnofsky.
- Comorbilidad asociada.

- Resultado funcional y Secuelas:

Las ventajas de la Cirugía frente a Radioterapia en estadios iniciales son:

- Resección de una cantidad pequeña y limitada de tejido.
- Se evitan las secuelas de la Radioterapia.
- Tiempo más corto de tratamiento.
- No se agota la opción de la Radioterapia para una posible recidiva o segundo primario.

Los objetivos del tratamiento quirúrgico son:

- Extirpación de la lesión primaria.
- Tratamiento de las cadenas linfáticas implicadas con la lesión.
- Reconstrucción del defecto, intentado limitar al máximo un posible déficit funcional. .

Muy importante es la realización de la evaluación odontológica prerradioterapia por ser foco, asiento y causa continua de infecciones que deben ser adecuadamente tratadas previamente.

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico son:

- Primera línea de tratamiento, incluyendo el tumor y las cadenas linfáticas.
- Tratamiento de rescate en estadios avanzados cuando, la primera línea que se aplica es la combinación de Radio-Quimioterapia concomitante.
- Recidiva locorregional resecable.
- Tratamiento Paliativo. Compresión tumoral de la vía aerodigestiva superior.

En cuanto a la extirpación del tumor primario, se debe realizar con márgenes de seguridad, es decir, más allá de 1cm en todas las dimensiones, también en el margen profundo. Este es el factor pronóstico más importante asociado con la cirugía. Se considera que no debe haber tumor a menos de 0,5 cm en cualquier margen de la pieza quirúrgica analizada.

Existe indicación de tratamiento de cadenas ganglionares cuando:

- Existen adenopatías clínicamente positivas (N1).
- Cuando existe presunción de que existen metástasis subclínicas: (más de un 30% de probabilidad)³³.

La presencia de adenopatías cervicales al diagnóstico es el factor pronóstico más importante. La supervivencia a los 5 años disminuye al 50% si existe afectación metastásica regional.

Como se ha mencionado anteriormente, existe un patrón predecible³⁴ de posibles estaciones ganglionares a la hora de metastatizar. Cuando existe afectación clínica de una de esas estaciones, está indicado realizar la extirpación de todos los niveles ganglionares en riesgo. Se debe realizar una disección cervical radical, con conservación de todas las estructuras cervicales posibles (músculo esternocleidomastoideo, vena yugular interna y nervio espinal), siempre y cuando no se comprometa la limpieza oncológica del campo.

Cuando no existen metástasis clínicas, y se presume que existan subclínicas, se realiza una disección cervical electiva, que no es de todos los grupos ganglionares cervicales, ya que los grupos ganglionares posteriores no se van a ver afectados si no está afecto el primero. La disección cervical electiva tiene una extensión limitada y se dirige sólo a los grupos ganglionares de mayor riesgo, para una localización dada.

Existen varias opciones, que hacen variar la indicación y el tratamiento cervical a realizar³⁵:

- Cuello clínicamente libre de enfermedad (N0)³⁶
 - o Indicada Disección Cervical Electiva eliminando los niveles ganglionares de mayor riesgo para esa localización.
- Cuello con afectación clínica positiva con un ganglio (N1)
 - o Disección Cervical Radical, extirpando todos los grupos ganglionares cervicales. Será necesario aplicar Radioterapia postoperatoria si en el análisis de la pieza se encuentran más ganglios afectados o hay invasión extracapsular en el ganglio afecto.
- Si se hayan múltiples adenopatías (N2)
 - o Disección Cervical Radical
 - o Si N2c, Disección Cervical Bilateral
 - o Radioterapia Postoperatoria, por la afectación ganglionar múltiple.

RADIOTERAPIA

La principal indicación de la radioterapia en el tratamiento del CCC es el tratamiento de los tumores en estadios avanzados junto con quimioterapia, o bien, tras la cirugía cuando existen pobres márgenes de seguridad, extensión perineural o múltiple afectación linfática.

La radioterapia se clasifica atendiendo a dos criterios: según la intención de su aplicación y según su fuente.

Según la intención de su aplicación, la radioterapia puede ser³⁷:

- Radical: eliminación total del tumor y de depósitos tumorales en cadenas linfáticas.
- Paliativa: eliminación de síntomas, pero no curativa.
- Única o definitiva: única forma de tratamiento.
- Complementaria o adyuvante: junto con Cirugía y/o Quimioterapia.

Según la aplicación de la fuente puede ser:

- Irradiación externa. La fuente de irradiación está fuera del paciente. Se aplican dosis de corta duración, normalmente con una separación de 24h, aproximadamente, entre una sesión y otra.
- Braquiterapia o radioterapia intersticial, la fuente de irradiación está incorporada temporalmente en el órgano del paciente (Iridio 192). Se aplica a una dosis baja a ritmo continuo.

Radioterapia Externa

Existen diversas modalidades de radioterapia externa:

- Convencional:
 - Una única sesión diaria.
 - El tiempo total de tratamiento abarca entre 6-8 semanas (35 sesiones). El tratamiento se aplica de lunes a viernes con descanso durante los fines de semana.
 - La dosis máxima administrada es de 70 Gy en el lecho tumoral.
 - Campos modificados, en una primera reducción 45-50 Gy, para no alcanzar estructuras vitales; con una segunda reducción posterior con una dosis de refuerzo sobre el lecho hasta alcanzar los 70 Gy (campos menguantes).
- Radioterapia con fraccionamiento alternado:
 - Se administran múltiples fracciones diarias (aplicación de una dosis mayor, con menor riesgo de complicaciones).
 - Se basa en la diferente supervivencia entre tejido normal y tumoral.
 - El tiempo entre fracciones tiene que permitir la total recuperación del tejido sano.
 - Permite un aumento del 20% en la dosis.
- Hiperfraccionamiento acelerado:
 - El tiempo total de radiación disminuye aumentando el número de sesiones con la misma dosis.
 - Se basa en el hecho de que el ritmo de división celular tumoral no es constante y aumenta sobre la cuarta semana

- ☐ Con descanso o partido: dos semanas, descanso, y otras dos semanas de tratamiento.
- ☐ Boost concomitante: la segunda sesión diaria es sobreimpresión del lecho tumoral.

Aplicación terapéutica de la radioterapia

Sigue los principios de tratamiento locorregional.

- Tumor Primario:
 - o Aplicación de campos menguantes
 - o El primer campo incluye el tumor con áreas de sospecha de depósitos subclínicos (45-50 Gy)
 - o Último campo, prácticamente sólo el lecho tumoral, hasta completar los 70 Gy
 - o Aplicar más de 70 Gy provoca una morbilidad inaceptable.
- Extensión Regional:
 - o Como tratamiento único, es efectiva en el manejo de los tumores N0.
 - o Si la lesión primaria está en línea media, se planifican campos bilaterales.

Radioterapia radical

- Se aplica a tumores pequeños y localizados (T1 y T2).
- Se aplica cuando es precisa la “terapia de preservación del órgano”.
- La dosis de entre 60-70 Gy consigue un control local en un 70-80% de los casos, con una morbilidad aceptable asociada al tratamiento.
- Ventajas frente a la cirugía:
 - o Evita la mortalidad operatoria del 1,2%.
 - o Evita defectos funcionales o estéticos.
- En estadios avanzados:
 - o T3-T4, N1-N3

- A medida que el tamaño tumoral aumenta, la eficacia en el control de la enfermedad disminuye como tratamiento único a menos de un 20%, en presencia de un tumor T4.
- Se aplica en combinación con los otros tipos de tratamiento.

Radioterapia Adyuvante (asociada a Cirugía)

- Es el tratamiento estándar para cáncer de cabeza y cuello en muchos centros.
- Queda demostrada que la combinación de estos tratamientos aumenta el control locorregional de la enfermedad, sin que conlleve un aumento de la supervivencia.
- Mejora la calidad de vida gracias al control locorregional de la enfermedad.

Radioterapia Preoperatoria

- Ventajas:
 - Actúa en depósitos peritumorales.
 - Es más efectiva por no haber fenómeno de cicatrización y de hipoxia tisular.
 - Evitaría una posible siembra tumoral en la cirugía.
 - Provocaría una reducción tumoral.
- Es necesario que transcurran entre 3 y 6 semanas entre la administración de la radioterapia y la cirugía.
- Conclusiones:
 - Se aplica postoperatoria, por las complicaciones que ocasionaría en la Cirugía. Además no se agota el recurso, ante una posible recidiva locorregional.

Radioterapia Postoperatoria

- Ventajas:
 - No provoca retraso en la Cirugía.
 - La cirugía es más sencilla en tejidos no radiados.

- Las dosis que se administran tras la cirugía pueden ser más elevadas.
- El examen anatomopatológico de la pieza es más fiable.
- Desventajas:
 - Fundamentalmente, la demora, que es el tiempo de recuperación de la cirugía.
 - El lecho quirúrgico se presenta con irrigación alterada.
- Dosis:
 - Precisa una mayor dosis y un mayor volumen de tratamiento.
 - ☐ Estado de hipoxia tisular.
 - ☐ Posibilidad de que haya habido siembra en la cirugía.
 - ☐ Fibrosis y trastornos vasculares.
- Secuencia:
 - Tan pronto como sea posible.
 - La limitación viene marcada por la velocidad de cicatrización.
 - Si se inicia antes de la sexta semana, la tasa de recidiva locorregional es insignificante³⁸.

Indicaciones de la Radioterapia Postoperatoria

Su objetivo es erradicar los depósitos subclínicos tras la cirugía. Se combina con la cirugía en los casos con alta posibilidad de cursar con recidiva:

- Tumor Primario:
 - T3 y T4
 - Parámetros histológicos:
 - ☐ Invasión vascular o perineural.
 - ☐ Infiltración ósea.
 - ☐ Márgenes afectos o escasos³⁹.
- Nivel Cervical:
 - Adenopatías fijas en la exploración preoperatorio.
 - Parámetros histológicos:
 - ☐ Invasión Extracapsular.
 - ☐ Afectación múltiple ganglionar.
 - ☐ Extensión a tejidos blandos.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia se ha incluido recientemente como parte del tratamiento del CCC dentro de regímenes multidisciplinares de tratamiento ya que ha demostrado que aumenta la tasa de control de la enfermedad, en los casos de tumores en estadios avanzados y tumores irresecables⁴⁰; frente a la cirugía y RTP sola o en combinación^{41,42}.

Existen determinados factores que influyen en la tasa de respuesta en el huésped, que a continuación se detallan:

- Dependientes del tumor:
 - Histología.
 - Diferenciación.
 - Volumen y vascularización.
 - Tratamiento previo.
- Dependientes del huésped:
 - Comorbilidad previa.
 - Estado nutricional.
 - Cumplimiento.
 - Sistema Inmune.
- Dependiente de los fármacos a administrar:
 - Tipo y dosis.
 - Mono o poliquimioterapia.
 - Vía de administración.
 - Secuencial o concomitante.
 - Combinación de otro tratamiento locorregional definitivo.
 - Toxicidad y efectos secundarios.

Fármacos Administrados

Los diferentes agentes citostáticos empleados en la quimioterapia del CCC son los siguientes:

- Metotrexate.
- Derivados del platino: Cisplatino y Carboplatino.
- 5- Fluorouracilo.
- Taxanos: Paclitaxel y Docetaxel.

Se ha demostrado que los agentes farmacológicos administrados en poliquimioterapia son más eficaces que en monoterapia. Para la enfermedad recidivante, la monoterapia presenta una tasa de respuesta del 10-20%, comparada con el 30-40% de respuesta que proporciona la poliquimioterapia.

En los pacientes con enfermedad locorregional avanzada, sin metástasis a distancia y que no han recibido tratamiento previo se pueden obtener tasas de respuesta del 60-90%. Se obtiene respuesta completa en el 20-30% de los casos.

En los pacientes en los que se utilizó la quimioterapia como tratamiento único, la enfermedad progresó a pesar de haber obtenido respuesta completa en algún momento, salvo que se combine con otro tratamiento locorregional definitivo, como la radioterapia.

El estudio GORTEC⁴³ (*Group d'Oncologique Radiothérapie de la Tete et du Cou*), en el que se administró a un grupo de tratamiento radioterapia en solitario, de la manera convencional, y a otro quimiorradioterapia concomitante o simultánea en pacientes con cáncer de orofaringe, demostró la superioridad de la quimiorradioterapia en términos del control locorregional, supervivencia libre de progresión a los tres años y supervivencia global a los tres años.

En siguiente esquema resume los resultados de este estudio:

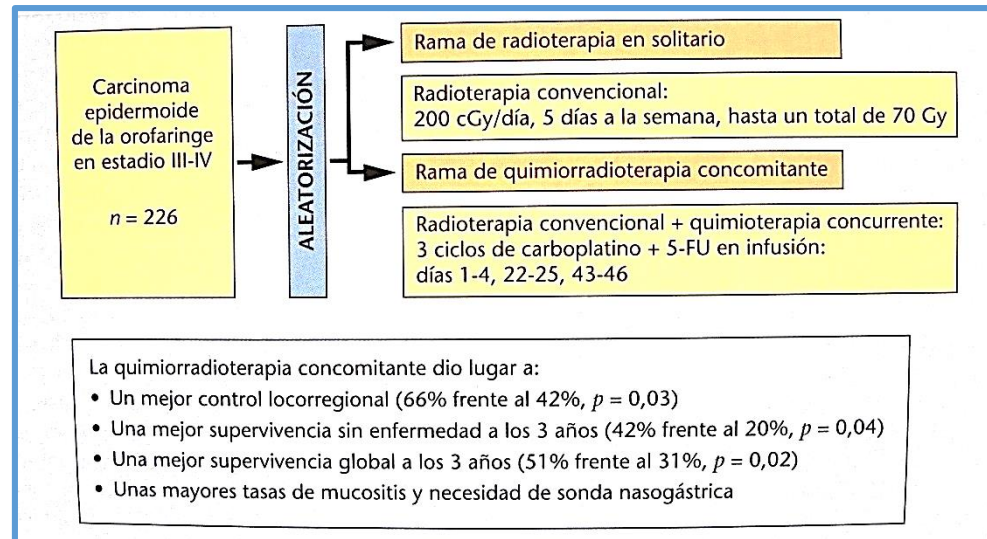


Figura 9. Estudio GORTEC.

Hubo cierto entusiasmo en la aplicación de estos tratamientos secuenciales por las relevantes tasas de respuesta en pacientes que aún no habían recibido tratamiento, y se sometían a tratamientos combinados basados en cisplatino.

Pero el único objetivo que se vio claramente conseguido fue la disminución del número de metástasis a distancia.

QUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE

La radio/quimioterapia concomitante ha sido uno de los descubrimientos terapéuticos más prometedores de la última década en el uso de métodos combinados. Se potencian los efectos de ambas, permitiendo el control locorregional y a distancia simultáneamente.

Existen tres de formas de combinación:

- Monoterapia + Radioterapia en ciclo continuo.
- Poliquimioterapia + Radioterapia en ciclo partido.
- Quimioterapia alternante + Radioterapia.

Algunos estudios publicados⁴⁴ que compararon la combinación de tratamientos de forma concomitante con radioterapia como tratamiento único mostraron un aumento de la supervivencia cuando se combinaban ambos tratamientos.

Se comprobó que esta modalidad de tratamiento permitía la conservación de órganos en una población seleccionada formada sólo por pacientes con enfermedad resecable. La Quimio/Radioterapia en coadyuvancia con la cirugía, permite un mejor control locorregional y un aumento global de la supervivencia⁴⁵.

ESQUEMA GENERAL DE TRATAMIENTO

Teniendo en cuenta todas las consideraciones citadas anteriormente, el esquema de tratamiento se representa en la figura 10.

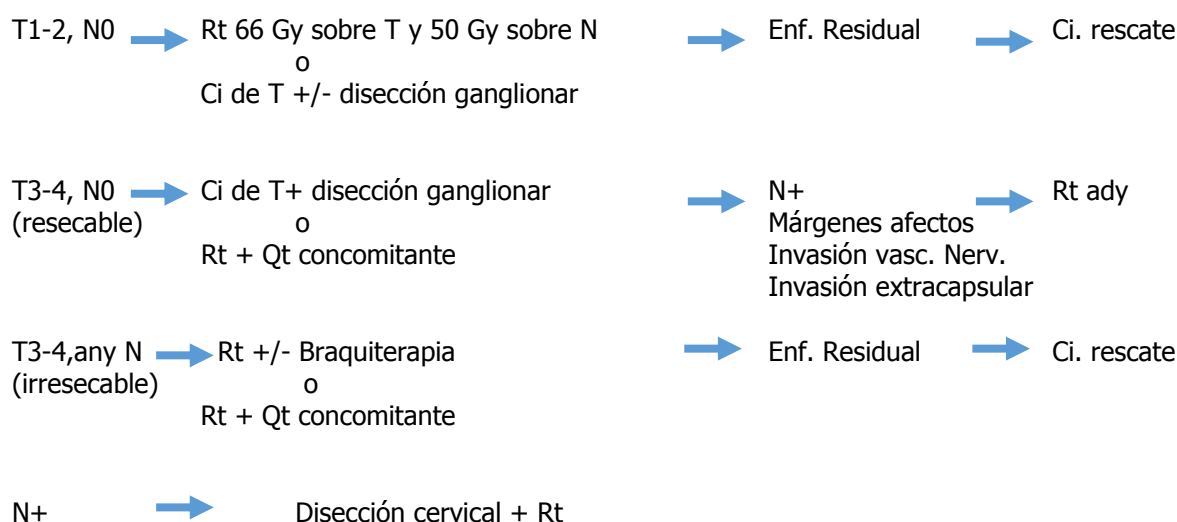


Figura 10. Esquema general de tratamiento.

1.6. TOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

La radioterapia y la quimioterapia conllevan frecuentemente una serie de efectos adversos⁴⁶. Estos pueden aparecer en cualquier fase del tratamiento. Los efectos adversos que afectan a la cavidad oral pueden producirse de manera aguda o crónica y pueden determinar la interrupción del tratamiento, además de generar un deterioro importante de la calidad de vida de los enfermos. Muchas de estas complicaciones pueden ser prevenidas antes de la radio o quimioterapia y otras habrán de ser tratadas durante o posteriormente^{47,48},

1.6.1. LESIONES POR RADIOTERAPIA.

La radioterapia provoca una serie de reacciones biológicas producidas por la radiación ionizante sobre las células⁴⁹. La interacción de la radiación con el tejido biológico determina lesión molecular que induce la inactividad o muerte celular por vía directa o indirecta. Las lesiones se relacionan con el volumen de campo de irradiación utilizado, la tensión superficial de oxígeno del tejido radiado, el ritmo de crecimiento celular, el tiempo de exposición, la dosis irradiante, el fraccionamiento de la dosis total, la radiosensibilidad de la fase celular y el grado de diferenciación celular⁵⁰. Cuanto mayor sea la dosis de radiación, menor el tiempo de aplicación y mayor la superficie de irradiación, tanto mayor será la manifestación del daño radiante. Además, la toxicidad depende de la asociación a otras formas terapéuticas (cirugía y/o radioterapia).

Las lesiones que las radiaciones pueden producir en los tejidos sanos se pueden clasificar:

- Según el momento de aparición: inmediatas o tardías.
- Según la intensidad: reversibles o irreversibles.
- Según la zona anatómica: mucosa oral, piel, dientes, hueso o glándulas salivales.

Las reacciones inmediatas suelen ser, en su mayoría, inflamatorias y habitualmente reversibles; las tardías pueden aparecer hasta unos años después de la terapéutica, son de carácter crónico y dependen de la dosis total y el fraccionamiento⁵¹.

Normalmente, lo que más preocupa al paciente son los efectos agudos que son autolimitados; los efectos tardíos, que son de carácter crónico y progresivo, condicionarán el tratamiento final. Con el hiperfraccionamiento de las dosis de radioterapia se consigue que predomine la toxicidad inmediata sobre la tardía, y que no haya un defecto permanente de los tejidos por destrucción celular total.

LESIONES REVERSIBLES

La lesión inmediata tras la administración de una dosis de 3 Gy en la piel es la aparición de un eritema transitorio por la congestión de los capilares dérmicos en las primeras 24 horas.

Una dosis de 25 Gy sobre la piel produce una aceleración del proceso descamativo de la piel, lo que se manifiesta como una disminución importante del espesor de la piel y oscurecimiento cutáneo provocando un aspecto de piel tostada. A este efecto se le denomina *radiodermatitis seca*.

La dosis convencional que se administra a los enfermos afectados de un carcinoma de cavidad oral es de 50-70 Gy, repartida en dosis de 2 Gy diarios durante 5 días a la semana. Esta dosis va a ocasionar un eritema tardío, seguido de una necrobiosis superficial y costras cutáneas. Si las lesiones progresan, pueden aparecer vesículas que sangran con facilidad, lo que se conoce como *radiodermatitis húmeda*. Estas lesiones se reparan a las 6 semanas aproximadamente, provocando unas cicatrices en la piel que pueden ser blanquecinas, esclerosas y telangiectásicas. Quedan destruidos los bulbos pilosos y a veces aparecen pigmentaciones. En el tejido subcutáneo aparece una fibrosis y aumento de la consistencia tisular. Las heridas presentan un retraso en el proceso de curación y mayor predisposición a las infecciones de las mismas (figura 11).

La mucosa bucal tiene unas características diferentes a las de la piel; el período de descamación es más corto, de 3 o 4 días, y tarda en cicatrizar 2 o 3 semanas (la piel tarda 5 o 6 semanas). Estas razones determinan que a las 24 horas aparezca en la mucosa un eritema, que a la semana se hace más severo y se acompaña de edema.



Figura 11. Lesiones características de radiodermatitis.

A las 2 semanas, se produce una necrosis franca de la mucosa irradiada, aparición de una pseudomembrana grisácea, depilación de los espacios interdientales, dolor intenso, halitosis, dificultad a la deglución de alimentos sólidos y adenopatías. Este fenómeno es conocido como *mucositis oral*⁵². Suele ser tan dolorosa e invalidante que a veces puede hacer interrumpir los ciclos.

Aunque este fenómeno es común en las mucosas, no todas las mucosas presentan la misma radiosensibilidad. Es más sensible la mucosa del paladar blando⁵³ y la faríngea, lo que explicaría las dificultades a la deglución y la disfagia que padecen estos enfermos (figura 12).

La mucositis por radioterapia es resultado del efecto directo de la radiación sobre las células basales epiteliales y es reversible, ya que la recuperación es completa⁵⁴.

La inclusión de las glándulas salivales en el campo de radiación es frecuente. En las glándulas salivales, las lesiones se traducen en un edema glandular que puede ser doloroso, y aparecen incluso con radiaciones menores a 10 Gy. Estas lesiones suelen determinar una reducción de la secreción salival del 50% o más. La hiposialia presenta una intensidad dosis-dependiente y tiene un carácter progresivo⁵⁵.

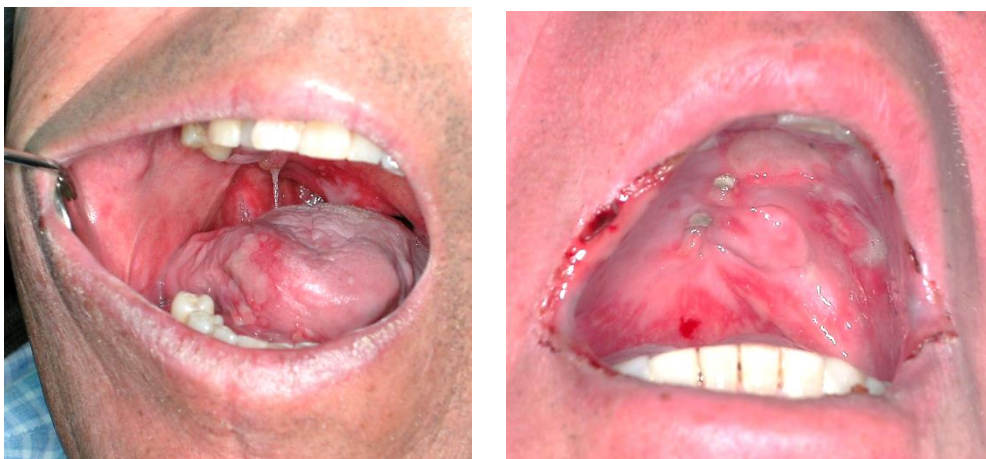


Figura 12. Lesiones características de mucositis oral.

LESIONES IRREVERSIBLES

Si aparecen en la piel, hay que atribuir las a errores de la técnica o exposiciones masivas aunque, a veces, los efectos masivos surgen de manera imprevista y son inexplicables. Son las *necrosis severas inmediatas* que se manifiestan con pérdida tisular, aparición de escaras y ulceraciones malolientes y extremadamente dolorosas. En las mucosas, pueden aparecer las mismas lesiones de necrosis amplias descritas en la piel, y que dejan defecto permanente.

Si la dosis sobrepasa los 20 Gy, aparece en las glándulas salivales una destrucción permanente y fibrosis intraparenquimatosa, con endurecimiento de la glándula y xerostomía. Con dosis inferiores a 50 Gy, la hiposialia es transitoria, pero por encima de 60 Gy, la afectación del parénquima determina que la glándula no se recupere y la hiposialia sea definitiva.

La atrofia de todos los tipos de papilas gustativas unida a la xerostomía, provocan una alteración del gusto (disgeusia o hipogeusia). Afecta sobre todo a los sabores amargo y ácido ("sabor metálico"). Una vez finalizada la radioterapia, el sentido del gusto queda habitualmente con pequeñas alteraciones, y el paciente refiere que la sensibilidad gustativa no es tan fina como anteriormente.

El diente se convierte en un receptor y a su vez emisor de radiaciones, lo que explica que la encía y el alvéolo dentario se vean sometidos a una doble agresión -la del haz

primario y la secundaria del diente-, que se ven agravadas si existe una deficiente higiene bucal (depósitos de sarro, caries, placa bacteriana, etc.). Además, se produce una necrosis en el alvéolo que favorece la infección y destrucción del periodonto, con pérdida de la membrana periodontal y retracción gingival. Las caries dentarias son clásicas en estos pacientes⁵⁶. En las primeras semanas, el diente adquiere una coloración oscura, debido a la radioterapia. Posteriormente, a los pocos meses, aparecen caries sobre todo en la región del cuello dentario y en las cúspides, que afectan de forma generalizada a todos los dientes y continúa durante los 3-5 años siguientes. Las caries se relacionan con la xerostomía principalmente, que provoca un aumento de las tasas de gérmenes cariógenos como el *Streptococo mutans*, aunque también con la escasa higiene reducida por la mucositis y los cambios dietéticos.

La lesión propia del hueso maxilar es la osteorradionecrosis⁵⁷. Presenta una incidencia media entre el 10-15% de los pacientes. Consiste en la necrosis aséptica del hueso irradiado por pérdida de la capacidad regenerativa del tejido osteogénico. Se caracteriza por dolor continuo e intenso, que es el síntoma principal, junto con supuración, hemorragia, trismus y fracturas patológicas, sobre todo si en la intervención quirúrgica se ha realizado una resección ósea. Las lesiones óseas pueden darse en un intervalo de tiempo variable que comprende desde los 3 meses a los 6 años. La osteorradionecrosis se debe a la obstrucción de los vasos nutricios del hueso, disminución de osteoblastos y osteoclastos y a la alteración del metabolismo normal del hueso.

Como consecuencia del compromiso del aporte vascular al hueso, se produce una muerte de los osteocitos y osteoblastos que son reemplazados por tejido conjuntivo y grasa. Además, se relaciona con la presencia de dientes, infecciones de repetición del periodonto, xerostomía, mala higiene oral y abuso de tabaco y alcohol. Radiológicamente se observan imágenes de osteolisis que se extienden más allá del área afectada, puesto que la radiología sólo muestra la radionecrosis severa cuando el hueso ha perdido el 30% de su mineralización. La localización más frecuente es la rama horizontal mandibular.

A los 6 meses de la radioterapia puede aparecer trismus como consecuencia de la fibrosis de los músculos masticadores, que puede llegar a impedir la correcta higiene y dificultar la alimentación.

PREVENCIÓN DE LAS LESIONES POR RADIOTERAPIA

En los pacientes radiados hay un incremento a la susceptibilidad a la infección y los procesos de reparación están retardados. La reepitelización es lenta o casi imposible porque las defensas del organismo están disminuidas, y el hueso puede llegar a infectarse. Por ello, un programa de cuidados buco-dentales pre y postradioterapia puede llegar a reducir las complicaciones.

Las medidas preventivas⁵⁸ que se pueden realizar antes y tras la radioterapia con finalidad preventiva son variadas:

- a) Examen clínico completo de la cavidad oral y dientes, junto con un examen radiográfico.
- b) Extracción de los dientes en mal estado de la zona a radiar y las circundantes, quince días antes. Si se trata de dientes incluidos hay que esperar 3-4 semanas, ya que una curación inadecuada de esta zona puede condicionar posteriormente una osteorradionecrosis⁵⁹.
- c) Extremar las medidas de higiene oral (cepillados, reveladores de placa).
- d) Es aconsejable no colocar prótesis dentarias hasta pasado un año por la posibilidad de traumatizar la mucosa y, en todo caso, realizar aquellos ajustes y modificaciones necesarias en las prótesis por la presencia de mucositis y edema en los tejidos⁶⁰.
- e) Realizar procedimientos dentarios conservadores, cuando sean necesarios, en sesiones cortas y espaciadas en el tiempo.
- f) No practicar extracciones dentarias hasta pasado, al menos, un año.
- g) Fluorizaciones (fluoruro sódico al 1%).
- h) Programa de ejercicios masticatorios para prevenir el trismus y la fibrosis muscular.

La prevención es la mejor terapéutica ante la osteorradionecrosis. Es indispensable realizar un seguimiento estrecho de los pacientes para detectar precozmente una exposición o necrosis ósea postradioterapia. Inicialmente, el tratamiento sigue la misma norma que el descrito para las lesiones de tejidos blandos. Para el tratamiento quirúrgico sobre el hueso, conviene esperar como mínimo tres meses desde la última sesión. Hay que tener en cuenta que la vascularización ósea está comprometida y cualquier intervención quirúrgica, aunque limitada, puede afectar a más áreas de hueso expuesto o necrótico y ser vía de penetración de nuevos microorganismos, produciendo una osteorradionecrosis progresiva⁶¹. El mejor tratamiento de la radionecrosis suele ser el conservador⁶², contando la colaboración del paciente ya que puede prolongarse meses o incluso años. Otras opciones incluyen el tratamiento con cámara de oxígeno hiperbárico, que tiene la función de aumentar la concentración de oxígeno en el hueso, limitando la necrosis. El tratamiento quirúrgico radical pasa por la eliminación de los sequestros de hueso, con resección amplia de todo el hueso necrótico hasta hueso aparentemente sano y reconstrucción posterior.

El tratamiento de la *xerostomía*⁶³ es decepcionante y se basa en la adecuada hidratación del paciente mediante sorbos de agua frecuentes y en la utilización de sustitutos de saliva, de los que existen varias posibilidades, algunas de las cuales son la carboximetilcelulosa, la saliva sintética a base de sorbitol y las salivas artificiales, elaboradas con metilcelulosa, glicerina y ácido cítrico. Otras alternativas son los estimulantes de saliva como gotas de limón, goma de mascar o sialogogos (pilocarpina, anasil-diatiaciclopentano-enotiona).

1.6.2. LESIONES POR QUIMIOTERAPIA.

Los fármacos antineoplásicos actúan sobre las diferentes fases de la división celular, ya sea sobre una o varias fases o incluso sobre las células en reposo.

El mecanismo de acción de los antineoplásicos determina la toxicidad sobre las células tumorales y normales en mayor o menor medida dependiendo de la dosis, número de ciclos y vía de administración, de la acción *per se* del fármaco y de la aparición de efectos adversos sinérgicos o aditivos con otros citostáticos o cirugía y/o radioterapia⁶⁴. Por tanto, la mayor problemática de este tipo de tratamiento es la falta de selectividad

de los antineoplásicos puesto que también afectan los procesos de división de las células sanas, particularmente, las que presentan un ciclo de reproducción muy acelerado. Los ejemplos más típicos son las células de la médula ósea, los folículos pilosos o el epitelio de la mucosa del tracto gastrointestinal⁶⁵.

TOXICIDAD SOBRE LA CAVIDAD ORAL

Sobre la cavidad oral, la quimioterapia produce un amplio abanico de síntomas y signos variables en intensidad y duración, que comprenden desde las molestias locales, hasta el dolor severo, las alteraciones en la nutrición, el retraso en la recuperación del paciente e incluso, la muerte del paciente. Por toxicidad directa, la quimioterapia puede actuar destruyendo las células de la membrana basal de la mucosa, provocando ulceraciones por falta de regeneración de la misma, y que en el parénquima glandular se manifiesta como hiposialia. Estas lesiones suelen ser reversibles.

De forma indirecta, pueden aparecer efectos orales como diátesis hemorrágicas o manifestaciones derivadas de la inmunosupresión.

Las mucositis secundarias a quimioterapia pueden manifestarse con diferente grado de gravedad: desde el eritema y las ulceraciones hasta la pérdida total del epitelio que cursa con dolor intenso y hemorragias y viene a suceder de 3 a 7 días tras la quimioterapia. Estas lesiones se resuelven en aproximadamente 2 semanas.

La xerostomía es menos frecuente que la que acontece con la radioterapia y suele ser transitoria. La posibilidad de infección de la mucosa es elevada porque la barrera epitelial está rota, la higiene es deficiente y sobre todo por la inmunodepresión secundaria a la mielosupresión.

En la primera semana de quimioterapia acontece una neutropenia, que puede favorecer la aparición de infecciones por herpes virus, Gram negativos o *Candida albicans*. También existe la posibilidad de septicemias a partir de infecciones bucodentarias y bacteriemias transitorias por las lesiones orales. Las infecciones odontogénicas pueden tener una importante morbilidad y mortalidad. La infección periapical, periodontal o pericoronaria que normalmente queda confinada a la cavidad

oral en un paciente sano, puede propagarse con facilidad. La trombocitopenia derivada de la mielosupresión se manifiesta clínicamente con petequias, equimosis, hematomas o hemorragias difusas, lo cual dependerá de la cifra de plaquetas.

TOXICIDAD SISTÉMICA

Los fármacos quimioterápicos presentan una serie de efectos adversos que se manifiestan clínicamente de forma sistémica sobre diversos órganos y aparatos⁶⁶.

De forma general, puede aparecer:

- **Toxicidad digestiva:** náuseas, vómitos y diarreas. Suele ser el efecto adverso más molesto para los pacientes, ya que se acompaña de pérdida de peso, deshidratación, hemorragia intestinal alteraciones hidroelectrolíticas y neumonía por aspiración. Se desencadena por una estimulación directa de los receptores nerviosos a nivel central.
- **Toxicidad hematológica:** pancitopenia⁶⁷. La depresión de la médula ósea es el factor limitante dependiente de la dosis más importante.
- **Toxicidad neurológica:** sobre el SNC y periférico, que se manifiesta como neuropatías sensitivas y motoras, parestesias y alteraciones motoras.
- **Toxicidad dermatológica:** alopecia.
- **Toxicidad renal:** los derivados del platino pueden producir disfunciones renales leves y reversibles^{68,69}. Rara vez aparece microhematuria. Después de la administración de una dosis única alta (50-120 mg/m²) o después de repetidas administraciones diarias de Cisplatino, puede ocurrir insuficiencia renal con necrosis tubular que se manifiesta como uremia y anuria.
- **Toxicidad cardio-respiratoria:** fibrosis pulmonar manifestada por opresión torácica y disnea, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva y disfunción ventricular izquierda⁷⁰.
- **Toxicidad local:** relacionada con la administración intravenosa

1.7. MUCOSITIS ORAL

En líneas generales, la quimioterapia y la radioterapia son dos de las armas terapéuticas más ampliamente usadas en el tratamiento del cáncer. Como se ha mencionado en la sección anterior, estos dos pilares del tratamiento oncológico no están libres de efectos adversos. Uno de los más frecuentes es la mucositis^{71,72}. Más concretamente, en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello se producen mucositis en la cavidad oral, asociadas a xerostomía (boca seca) e infecciones (en el contexto de la neutropenia asociada, caries dentales, disgeusia, osteorradionecrosis, etc). Esta mucositis se asocia con dolor, limitación de la deglución y una consecuente deshidratación y malnutrición. En los casos más severos puede obligar a una interrupción del tratamiento, lo que impide la correcta optimización de los protocolos terapéuticos y reduce la posibilidad de éxito del tratamiento. Para una adecuada resolución de las lesiones en la mucosa oral, a veces es necesario incluso disminuir las dosis o modificar el esquema terapéutico, lo que podría limitar la supervivencia global del paciente ante la enfermedad.

Tanto la incidencia como la severidad de la mucositis varían de paciente a paciente, dependiendo del tratamiento aplicado. Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes que reciben quimioterapia con el tratamiento estándar desarrollará mucositis, incrementándose la severidad de ésta con el número de ciclos y con la existencia de episodios previos. La mucositis aparece inicialmente alrededor de dos semanas después de la iniciación de la quimioterapia a dosis altas⁷³⁻⁷⁹. La mucosa labial, la mucosa yugal, la lengua, suelo de boca y el paladar blando se ven afectados más intensamente que los tejidos fijos altamente queratinizados, como por ejemplo, el paladar duro y las encías; esto puede deberse a que presentan una tasa más rápida de renovación de células epiteliales.

Es difícil predecir si un paciente desarrollará mucositis basándose estrictamente en el grupo farmacológico al que pertenece al agente citostático administrado. Sin embargo, ciertos principios activos se relacionan directamente con la propensión de lesionar la mucosa oral; entre ellos se encuentran el metotrexate, actinomicina, adriamicina, bleomicina, los taxanos, 5-fluoracilo, busulfán, cisplatino y carboplatino.

La dosis del fármaco, el número de ciclos y las combinaciones de fármacos se relacionan directamente con la gravedad de la mucositis. Algunos informes sobre resultados indican que los pacientes que tienen mucositis durante el primer ciclo desarrollarán una mucositis comparable durante cursos posteriores de ese mismo régimen⁸⁰.

En pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia a altas dosis, la mucositis también es un efecto no deseado que aparece con una elevada frecuencia. Así, se observa que del 85-100% de pacientes desarrollará mucositis (grado 3/4) y de estos, el 15% requerirán ingreso hospitalario (figura 13). En esquemas de radioterapia con fraccionamiento alterado la incidencia es del 100% y en pacientes que reciben radio/quimioterapia, del 89%⁸¹. El grado y la duración de la mucositis asociada con la radioterapia se relacionan con la fuente de la radiación, la intensidad de la dosis, la dosis acumulada, el volumen de mucosa radiada, el consumo de tabaco y alcohol y el grado de higiene oral. Con la dosis estándar de 200 cG diarios en los programas de radioterapia fraccionada, ya aparece en la primera semana eritema en la mucosa. A las cuatro o cinco semanas de tratamiento, se presentan úlceras parcheadas por toda la mucosa. Éstas aparecen dentro de las tres primeras semanas en tratamientos acelerados, y dentro de las dos primeras semanas en tratamientos con radioterapia intersticial¹.



Figura 13. Paciente con mucositis oral y radiodermatitis severa, con dificultad para la deglución.

Las áreas más comúnmente afectadas son el paladar blando, los pilares amigdalinos, la mucosa yugal, los bordes laterales de la lengua y la pared faríngea. Tiene semejanzas clínicas considerables, así como algunas diferencias en comparación con la mucositis oral producida con la quimioterapia.

1.7.1. FISIOPATOLOGÍA DE LA MUCOSITIS

Existen determinados factores de riesgo/protección en el desarrollo de la mucositis:

- **Edad:** en personas jóvenes se da con más frecuencia por tener una tasa mitótica más alta.
- **Estado nutricional:** en pacientes que están comprometidos desde el punto de vista nutricional, se da una peor regeneración epitelial y una más probable mucositis severa. Se da con una mayor frecuencia la mucositis severa en cáncer de cabeza y cuello por la directa radiación de la mucosa y en la oncohematología por una mayor mielosupresión.
- **Recuento de neutrófilos** previo al tratamiento.
- **Higiene de cavidad oral.** El tratamiento de una enfermedad periodontal preexistente y la extracción de dientes en mal estado, combinado con una correcta higiene oral ha demostrado una reducción en la severidad y duración de la mucositis.
- **Polifarmacia.** Algunos fármacos tienen propiedades anticolinérgicas y aumentan la xerostomía.

La fisiopatología de la mucositis es compleja y comprende una amplia sucesión de eventos, los cuales están aún por determinar. No se entiende bien todavía la relación entre los trastornos de los elementos inmunitarios sistémicos producidos por la oncoterapia y los trastornos de los elementos inmunitarios de las mucosas⁸²⁻⁸⁵. Además, la función de las citocinas y de los subgrupos de linfocitos de las mucosas orales en la mucositis no se conoce satisfactoriamente.

Las células madre basales epiteliales de la mucosa oral tienen un recambio rápido cada 7-14 días, que hace a éstas susceptibles ante los efectos de la terapia citotóxica.

Por tanto la radioterapia y/o quimioterapia causan daño en el recambio y maduración normal de las células epiteliales de la mucosa.

La fisiopatología de la mucositis está dividida fundamentalmente en dos facetas, directa e indirecta. Podemos observarla en la figura 14.

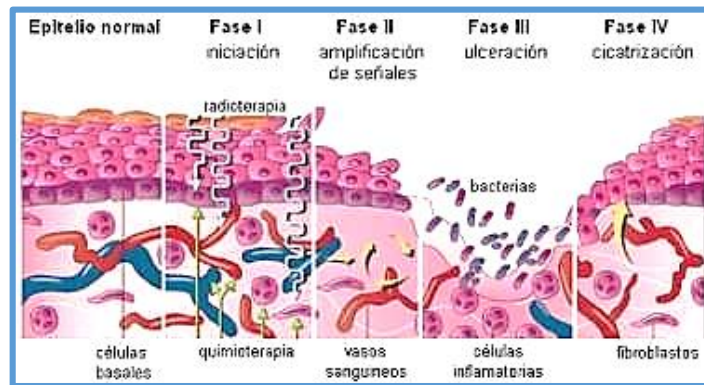


Figura 14. Fisiopatología de la mucositis.

a). Directa. Se han descrito cinco fases en el proceso de la mucositis: iniciación, generación y sobreexpresión de señales, amplificación, ulceración con inflamación y cicatrización.

Mediante la generación de radicales de oxígeno, se provoca daño directo sobre células, tejidos y vasos y también la estimulación de factores de transcripción que inician el proceso de la mucositis. Actualmente, los datos indican una participación fundamental de ciertas citocinas en el desarrollo de la mucositis oral. Así la activación del factor nuclear κB induce la sobreexpresión de múltiples genes, incluyendo citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y las interleucinas 1 y 6 (IL 1 y 6) provocando apoptosis celular, así como sobreexpresión de otros genes que modifican la adhesividad celular y estimulan la angiogénesis a través de la activación de la ciclooxigenasa-2⁸⁶. La amplificación de estos efectos a través de las citocinas proinflamatorias produce una alteración biológica del tejido, aunque parezca macroscópicamente normal. La ulceración e inflamación vendrían a continuación, con infiltrados macrocarios en la mucosa y mayor susceptibilidad a infecciones fúngicas y bacterianas. Por último la cicatrización comienza a partir de señales de la matriz extracelular y sigue con el restablecimiento de la flora microbiana resultando una

mucosa de aspecto normal, aunque con una mayor predisposición a desarrollar posteriores episodios de mucositis ante nuevas terapias agresivas.

b). Indirecta: causada por la invasión mucosa de gérmenes oportunistas como bacterias Gram negativas y hongos, favorecida por la neutropenia causada por la mielotoxicidad de los agentes administrados en concomitancia con la radioterapia.

1.7.2. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Dado que la mucositis constituye la principal causa de la interrupción del tratamiento en estos pacientes, las medidas de soporte durante el mismo son de una importancia extrema⁸⁷. Este soporte es fundamentalmente sintomático contra el dolor y la inflamación.

En cuanto a estrategias generales de prevención que pueden reducir la gravedad y frecuencia de la mucositis se consideran importantes la vigilancia e intervención sobre el estado nutricional, la promoción del abandono de hábitos tóxicos como el tabaquismo, enolismo, así como la divulgación de información para evitar agresiones térmicas del tipo comidas calientes o frías o sobre la higiene bucodental. Además, en las semanas previas al tratamiento con radiaciones debería realizarse una revisión odontológica con las intervenciones oportunas para la estabilización bucodental tales como exodoncia de las piezas en mal estado, tratamiento de las infecciones preexistentes y de las mucosas así como medidas de higiene bucales específicas a cada situación.

Se han utilizado diversos agentes farmacológicos con resultados insatisfactorios por lo que aún no se dispone en la práctica clínica de fármacos autorizados en esta indicación ni de eficacia avalada por ensayos clínicos o por las guías clínicas.

Hay distintas clases de fármacos utilizados en la profilaxis de la mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello⁸⁸, entre los que se encuentran:

- **Citoprotectores directos:**
 - Productos barrera

- ☐ Sucralfato
- ☐ Ac. Hialurónico
- O Estimulantes de la respuesta epitelial
 - ☐ Prostaglandinas E2 y E1 (Misoprostol)
 - ☐ Antioxidantes: β -caroteno
 - ☐ Nitrato de plata
 - ☐ Peróxido de hidrógeno
 - ☐ Tioles: Amifostina
 - ☐ Aminoácidos: Glutamina
 - ☐ Tratamientos no farmacológicos: LASER de baja energía.
- **Citoprotectores indirectos:**
 - O Factores de crecimiento hematopoyético
 - ☐ Factor estimulante de colonias de granulocitos
 - ☐ Factor estimulante de colonias de macrófagos
 - O Factores de crecimiento epitelial
 - ☐ Factor de crecimiento transformante (TGF-B3)
 - ☐ Factor de crecimiento de queratinocitos
 - O Antiinflamatorios
 - ☐ Indometacina
 - ☐ Bencidamina
 - O Inmunoglobulina humana
- **Antibióticos y antisépticos:**
 - O Clorhexidina
 - O Povidona
 - O Isegran
 - O Polimixina B, Tobramicina y Anfotericina (PTA)

La importancia de la prevención de la mucositis no sólo estriba en evitar los síntomas que produce, como la odinofagia, la cual ocasiona a su vez una disminución de la ingesta nutricional y que, como todo dolor, además merma considerablemente la calidad de vida del paciente. El otro aspecto de vital relevancia y por el cual es básico prevenir la mucositis es que este efecto adverso es la principal causa de interrupción

del tratamiento en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello; la interrupción del tratamiento puede permitir una repoblación tumoral acelerada y, con ello, disminuir la probabilidad de control tumoral⁸⁹ y empeorar el pronóstico.

De todos los tipos de tumores, es en el cáncer de cabeza y cuello en el que existe una mayor evidencia de que una interrupción no planificada, repercute negativamente en el resultado terapéutico. Esta es una circunstancia conocida desde hace más de tres décadas⁹⁰⁻⁹³ y confirmada por publicaciones más recientes⁹⁴⁻¹⁰⁰.

Se considera que cada día de parada no prevista, durante la aplicación del tratamiento de radioterapia, en tumores con histología de carcinoma epidermoide (la mayoría de los mismos), equivale a perder 0,6 Gy de la dosis total. Una interrupción de una semana se asocia con una disminución absoluta del control local del 10-12%. Incluso la interrupción de un solo día da lugar a una disminución del control local del 1,4%¹⁰¹, lo cual obviamente repercute en la supervivencia.

Para evitar esta pérdida de efectividad, una de las medidas más simples es aumentar la dosis total de radiación en el tumor. Este aumento de dosis se basa en el empleo de fórmulas matemáticas que contemplan diversos modelos de isoeffecto sobre el tumor, de manera que es posible obtener el aumento de dosis que se precisa para compensar estas paradas terapéuticas. No obstante, esta compensación mediante aumentos de dosis es difícil de aplicar sin aumentar también las toxicidades agudas y crónicas en los tejidos sanos circundantes. Cada tejido sano presenta distintas respuestas a la irradiación y responde de manera individual a las interrupciones y, por ello, debido a los aumentos de dosis para compensar la pérdida de probabilidad de control tumoral, pueden producirse aumentos no previstos del daño sobre los tejidos sanos que hagan imposible la aplicación de estas compensaciones.

Por tanto, prevenir o retrasar la aparición de la mucositis puede tener un impacto significativo en la mejora del resultado del tratamiento en los pacientes de cáncer de cabeza y cuello¹⁰².

La alta incidencia de la mucositis en los tratamientos del cáncer de cabeza y cuello (y su gran impacto clínico) como causa principal de complicaciones orales y sobre el

control tumoral no se ha modificado a pesar de la utilización de una gran variedad de agentes para su prevención.

Existe una gran variabilidad en el uso de regímenes de atención bucal empleados en los distintos centros de tratamiento del cáncer. El cumplimiento por parte de los pacientes de las medidas y productos recomendados para la prevención es variable y en la literatura científica hay resultados contradictorios sobre la efectividad de los agentes profilácticos.

La naturaleza compleja de la mucositis plantea un reto particular debido a la falta de evidencia de la eficacia de las opciones que puedan incidir o detener esa cascada de acontecimientos biológicos.

La mucositis por tanto resulta el principal problema socio-sanitario de los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, tanto por la repercusión en calidad de vida y curación de los mismos, como por los costes de los tratamientos de controvertida utilidad, siendo objeto de estudio de los equipos responsables de tratamiento de estos pacientes.

Se han publicado varias revisiones sobre los distintos efectos adversos inducidos por la quimioterapia^{103,104} y la radioterapia¹⁰⁵ en la cavidad oral tales como la xerostomía¹⁰⁶ o las infecciones¹⁰⁷⁻¹¹¹ y sus posibles tratamientos¹¹² y sus conclusiones y recomendaciones son discrepantes y no han sido investigadas sistemáticamente.

Otras revisiones se han centrado exclusivamente en la prevención de la mucositis oral en pacientes con cáncer en cualquier localización. La revisión de Kowanko et al. concluyó que para la mayoría de las estrategias estudiadas no había pruebas suficientes para establecer cualquier tipo de conclusión con respecto a su efectividad¹¹³.

Otras revisiones, centradas exclusivamente en pacientes en cáncer de cabeza y cuello, han encontrado un efecto beneficioso de algunas intervenciones profilácticas^{114,115}, pero recomiendan que ya que ninguna intervención sola ha demostrado prevenir la mucositis, se use más de un procedimiento para obtener mejores resultados.

En la misma línea, entre las revisiones centradas exclusivamente en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, merece resaltarse la llevada a cabo por Rodríguez Caballero y su equipo de la Facultad de Odontología de Sevilla¹¹⁶. Se realizó una búsqueda en Medline de ensayos clínicos randomizados, doble ciego realizados entre 1985 y 2010. Los autores concluyeron que, hasta la fecha, ninguna intervención había mostrado su utilidad en la prevención y tratamiento de la mucositis por sí sola y que sería necesario combinar distintas intervenciones que actúen en las diferentes fases de la mucositis.

El más alto nivel de evidencia científica estuvo en la publicación de dos revisiones sistemáticas de la literatura sobre el nivel de evidencia en las distintas recomendaciones, para la elaboración de guías de práctica clínica sobre la eficacia de diferentes alternativas en la prevención de la mucositis por la *Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology*^{117,118}.

Entre las intervenciones que han despertado más interés recientemente se encuentra el factor de crecimiento queratinocítico (Palifermin®). En 2011 se publicaron dos ensayos clínicos randomizados en los que se comparaba su utilidad frente a placebo, en pacientes de cáncer de cabeza y cuello tratados con radioquimioterapia¹¹⁹, o con cirugía más radioquimioterapia complementaria¹²⁰. En ambos estudios se demostró mejoría significativa en la incidencia de la mucositis severa en el grupo que recibía Palifermin®. También, se demostró un retraso en el tiempo medio en días hasta la aparición de la mucositis severa y una menor duración media de la misma en días.

Otra de las intervenciones más novedosas es el uso del láser de baja energía. En un metaanálisis de pacientes tratados con radioquimioterapia en cabeza y cuello, se analizó el uso del láser en la prevención y el tratamiento de la mucositis oral frente a placebo¹²¹, demostrándose de forma significativa que se prevenía la mucositis oral en el grupo del láser, y se reducía la severidad y la duración. El metaanálisis de Bensadoun analizó el uso del láser frente a placebo en la prevención y el tratamiento de la mucositis oral secundaria a tratamiento en pacientes con cáncer¹²²,

demostrándose de forma significativa que se prevenía la mucositis oral en el grupo del láser así como que se reducía su severidad y duración.

Entre todos los trabajos publicados conviene señalar por su exhaustiva revisión la publicada en la Biblioteca Cochrane Plus¹²³ que evaluó la efectividad de distintos agentes para la prevención de la mucositis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer. Se hicieron búsquedas en el Registro de Ensayos del Grupo Cochrane de Salud Oral (*Cochrane Oral Health Group Trials Register*), el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]*), MEDLINE Y EMBASE. Se seleccionaron los ensayos que cumplieran los siguientes criterios: diseño-aleatorización; participantes-cualquier persona con cáncer que recibió quimioterapia o radioterapia; intervenciones-agentes prescritos para prevenir la mucositis oral; resultados-prevención de la mucositis, dolor, cantidad de analgésicos, disfagia, infección sistémica, duración de la hospitalización, coste y calidad de vida de los pacientes.

Con estos criterios fueron elegibles inicialmente 277 estudios. Se excluyeron posteriormente 188 de ellos por diversas razones, generalmente debido a que no presentaban información utilizable sobre la mucositis. De los 89 estudios utilizables, todos presentaron datos sobre mucositis e incluyeron 7523 pacientes asignados al azar. De los ensayos incluidos, 78 (88%) reclutaron sólo pacientes adultos, 9 incluyeron adultos y niños (con una diferencia de edad tan amplia como de 1-70 años), y sólo un ensayo se realizó exclusivamente con pacientes pediátricos. En 41 ensayos (56%) el tipo de cáncer por el que se trataron a los pacientes fue exclusivamente cáncer de cabeza y cuello. Cincuenta y siete ensayos usaron un placebo y 27 ensayos no usaron ningún control de tratamiento. No siempre se usó un placebo real, y las siguientes intervenciones se usaron y se describieron como placebo: agua, albúmina, glicina, solución de azúcar, polical, solución salina. Todos los ensayos emplearon una escala graduada para registrar la gravedad de la mucositis. La mayoría describió el índice usado o se remitió a los criterios publicados, principalmente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), o la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Las escalas eran similares a la escala de 5 puntos de la OMS, que varía entre 0 (Normal) y 4 (Grave). La duración de los ensayos osciló de unos pocos días a un año después del tratamiento. El intervalo durante el cual se registró la

mucositis varió de 5 a 90 días o hasta al final de la radioterapia, o hasta que el recuento de leucocitos se encontró por encima de 8000/ μ l. Las intervenciones evaluadas fueron Aciclovir (1 ensayo), enjuague bucal con alopurinol (2 ensayos), aloe vera (1 ensayo), amifostina (11 ensayos), pastilla o pasta antibiótica (3 ensayos), bencidamina (1 ensayo), betacaroteno (1 ensayo), fosfato de calcio (1 ensayo), manzanilla (1 ensayo), medicina china (2 ensayos), clorhexidina (7 ensayos), etopóxido (1 ensayo), ácido polínico (1 ensayo), glutamina (6 ensayos), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (9 ensayos), gel de histamina, miel (1 ensayo), enzimas hidrolíticas (2 ensayos), astillas de hielo (3 ensayos), iseganan (3 ensayos), GF de queratinocitos (3 ensayos), misonidazol (1 ensayo), atención oral (3 ensayos), pilocarpina (2 ensayos), pentoxifilina (1 ensayo), povidona (2 ensayos), prednisona (1 ensayo), anticolinérgico de propantelina (1 ensayo), prostaglandina (3 ensayos), sucralfato (8 ensayos), claritromicina sistémica (1 ensayo), traumeel (1 ensayo) y sulfato de zinc (1 ensayo). De las 33 intervenciones incluidas en los ensayos, 12 mostraron algunas pruebas de beneficio (aunque a veces débil), para prevenir o reducir la gravedad de la mucositis.

Las intervenciones que demostraron en más de un ensayo una diferencia significativa comparada con placebo o ningún tratamiento fueron:

- La amifostina que proporcionó un beneficio mínimo para prevenir la mucositis leve y moderada, CR=0,95 (IC del 95%: 0,92 a 0,98) y 0,88 (IC del 95%: 0,80 a 0,98).
- La medicina china mostró un beneficio en las tres dicotomías de la mucositis con valores de CR=0,44 (IC del 95%: 0,20 a 0,96), 0,44 (IC del 95%: 0,33 a 0,59) y 0,16 (IC del 95%: 0,07 a 0,35) para disminuir los niveles de gravedad de la mucositis.
- Las enzimas hidrolíticas disminuyeron la mucositis moderada y la grave con CR=0,52 (IC del 95%: 0,36 a 0,74) y 0,17 (IC del 95%: 0,06 a 0,52).
- La crioterapia previno la mucositis a todos los niveles, CR=0,64 (IC del 95%: 0,50 a 0,82), 0,38 (IC del 95%: 0,23 a 0,62) y 0,24 (IC del 95%: 0,09 a 0,48).

Las intervenciones que mostraron algún beneficio con un estudio solamente fueron la bencidamina, el fosfato de calcio, el bolo de etopóxido, la miel, el Isegran, la atención oral y el sulfato de zinc.

Según los autores varias intervenciones brindaron algún beneficio en la prevención o reducción de la gravedad de la mucositis asociada con el tratamiento del cáncer. La fuerza de las pruebas fue variable y las implicaciones para la práctica incluyen la consideración de que los beneficios pueden ser específicos para cada tipo de cáncer y su tratamiento. Los autores concluyeron que se necesitan ensayos bien diseñados y correctamente implementados, con un número suficiente de participantes para realizar análisis de subgrupos de acuerdo con los tipos de enfermedades y los agentes terapéuticos.

Recientemente, la Biblioteca Cochrane Plus¹²⁴ realizó una actualización de la publicación anteriormente comentada, en la que siguiendo los mismos criterios, se analizan 131 estudios con 10514 pacientes, para conocer el papel de distintas intervenciones en la prevención de la mucositis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer. A pesar de que en esta revisión algunas intervenciones, como la medicina china y las enzimas hidrolíticas salieron del grupo de las intervenciones preventivas beneficiosas y que se añadieron otras nuevas como el factor de crecimiento queratinocítico (Palifermin®), el aloe vera, el factor estimulante de colonia granulocítica, la miel, el láser, el sucralfato, la pasta de polimixina/tobramicina/anfotericina y la glutamina intravenosa, las conclusiones de los autores fueron las mismas que en la anterior revisión.

Para recalcar la importancia de la mucositis oral, reseñar brevemente otra exhaustiva revisión publicada en la Biblioteca Cochrane Plus¹²⁵, en esta ocasión para evaluar la efectividad de los tratamientos (no de la prevención) de la mucositis oral o del dolor asociado en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia, radioterapia, o ambas, en la cual los autores concluyeron que hay pruebas débiles y poco confiables de que el colutorio de alopurinol, factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos, inmunoglobulina o extracto placentario humano mejoran o erradican la mucositis y que no hay pruebas de que la analgesia controlada por el paciente sea mejor que el método de infusión continua para controlar el dolor; aunque, sin embargo, se utilizó menos opiáceo por hora y la duración del dolor fue más breve para la analgesia controlada por el paciente. Lo cual también nos indica que se necesitan ensayos bien diseñados que evalúen la efectividad de los tratamientos de la mucositis.

Es evidente que las consecuencias de una mucositis mal tolerada, llevadas a su extremo podrían ser la interrupción del tratamiento y hasta el ingreso hospitalario por malnutrición para proporcionar un soporte adecuado en un enfermo en principio pluripatológico¹²⁶. El paciente con cáncer de cabeza y cuello suele ser gran fumador y bebedor y se enfrenta a su enfermedad con un estado nutricional deficiente. Estos hechos conducen a un aumento de la morbi/mortalidad y a un aumento de los costes derivados del tratamiento de la enfermedad.

1.8. LA GLUTAMINA

1.8.1. PROPIEDADES DE LA GLUTAMINA

La glutamina, aminoácido dispensable o “no esencial”, es el aminoácido libre más abundante en el plasma y los tejidos orgánicos. Es una cadena lateral de una amida del ácido glutámico, formada mediante el reemplazo del grupo hidroxilo del ácido glutámico con un grupo funcional amina (figura 14). Está codificada en el ARN mensajero como CAA o CAG. Está presente en los músculos (representa el 60% de los aminoácidos presentes en ellos) y en la sangre. Se obtiene tanto de la síntesis endógena en el músculo, como de la dieta. Se encuentra en alimentos de origen animal y vegetal con alto contenido proteico. Los lácteos, (sobre todo el queso fresco y mínimamente en la leche y el yogurt), las carnes (cruda y ahumada) y los frutos secos tienen alto contenido en glutamina. Con el cocinado de los alimentos se destruye la glutamina.

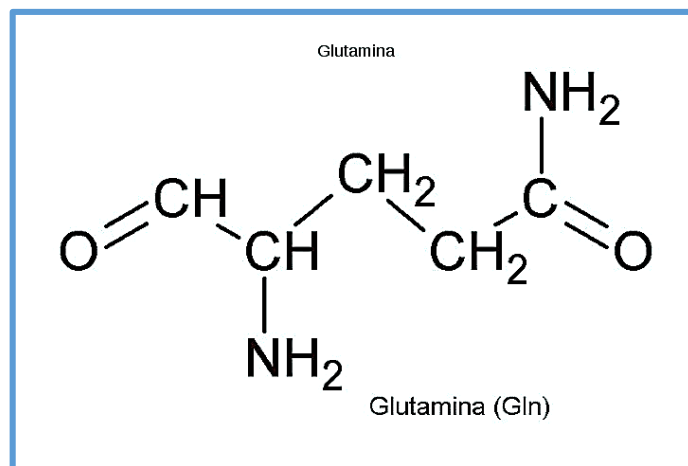


Figura 14. Fórmula química de la glutamina.

Entre sus características destaca que, al ser una de los aminoácidos que posee dos átomos de nitrógeno (normalmente sólo poseen uno) es una molécula ideal para proporcionar nitrógeno al metabolismo humano. Su biosíntesis en el ser humano ayuda a aclarar amoníaco de algunos tejidos (tóxico a concentraciones elevadas), en especial en el cerebro, haciendo que se transporte a otras regiones del cuerpo. También se emplea en la síntesis de proteínas, lo que la convierte debido a efectos ergogénicos en reparadora de las fibras musculares. Además, la glutamina posee un efecto tampón que neutraliza el exceso de ácido en los músculos (ácido láctico) generado

especialmente en la práctica del ejercicio intenso. Este tipo de ácidos, acumulados en los músculos son una de las principales causas de la fatiga y del catabolismo muscular. Otra función importante de la glutamina es su papel en la respuesta inmune, dado que produce un incremento significativo en el número de linfocitos totales, CD3+, CD4+ y CD8+, mediante el aumento de síntesis de ADN. La posible importancia de la glutamina en la prevención de la mucositis radica en que este aminoácido es el sustrato energético principal de las células del epitelio de la mucosa oral e intestinal¹²⁷.

Es también fuente de nitrógeno de muchas y variadas vías biosintéticas. Se convierte en indispensable en pacientes con enfermedad catabólica y situaciones de estrés, ya que sus necesidades superan la producción endógena, afectando sobre todo a la estructura y función de las células de la mucosa del tracto gastrointestinal, páncreas, pulmón, endotelios, sistema inmune y tejidos lesionados¹²⁸. Su acción trófica sobre la superficie mucosa y su contribución al efecto barrera son dos de sus principales efectos. Varios estudios han demostrado que con niveles bajos se asocia disfunción inmune y mayor mortalidad en pacientes bajo agresión grave. El grado de depleción de glutamina se ha asociado con una mayor incidencia de la mortalidad en estas situaciones^{129,130}. Es un aminoácido no esencial, lo que significa que el organismo puede sintetizarlo a partir de otros aminoácidos presentes en las proteínas o en los alimentos.

La glutamina se sintetiza a partir de glutamato y amonio que son sus precursores, en reacciones que requieren grandes cantidades de ATP y con la participación de la enzima glutamino-sintetasa. En el músculo existen grandes cantidades de esta enzima, por lo que es el principal lugar de producción; mientras que en el intestino existen grandes cantidades de enzima glutaminasa y por ello es el lugar de máximo consumo.

La glutamina proporciona nitrógeno para diferentes vías biosintéticas sirviendo como precursor para los anillos púricos y pirimidínicos de los ácidos nucleicos y nucleótidos. Por ello es un importante precursor de proteínas y aminoazúcares. También se considera un importante sustrato para la amoniogénesis renal, un sustrato potencial para la neoglucogénesis hepática, un sustrato necesario para las células inmunes y de reparación, un sustrato donador de energía para las células mucosas del tracto intestinal, páncreas y otras células de crecimiento rápido, un estimulador de la síntesis

de glucógeno hepático y, posiblemente, un regulador del turn-over (movimiento o recambio) proteico del músculo esquelético ¹³¹.

En lo que respecta a células de recambio rápido, durante décadas se ha referido que la glutamina es necesaria y hasta esencial para el crecimiento de diversos tipos de estas células: enterocitos, colonocitos y fibroblastos. También es el principal precursor de los dos neurotransmisores más importantes del sistema nervioso central: el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico.

1.8.2. ACCIONES DE LA GLUTAMINA

La glutamina adquiere gran importancia como nutriente esencial para las células de división rápida y para las células que pueden tener bruscos aumentos, relacionados con su función, en sus demandas energéticas como son las células de la fagocitosis y de la secreción. La glutamina proporciona la mayor parte de la energía requerida por los linfocitos y los macrófagos, pero sobre todo el organismo la emplea como sustrato básico en la síntesis de los ácidos nucleicos y de otros constituyentes que se requieren en la división celular. Los requerimientos de glutamina de linfocitos, macrófagos, sistema inmune al completo y sistema hematopoyético aumentan en las situaciones de alta proliferación celular, como la sepsis o la agresión. Se considera también que el proceso de curación-cicatrización, puede incrementar aún más los requerimientos de glutamina.

En situaciones de estrés metabólico, la glutamina se considera esencial. Esto se debe a que en dichas situaciones como SIDA, grandes politraumatismos, infecciones, neoplasias y tratamientos oncológicos, el organismo no es capaz de sintetizar la cantidad suficiente de glutamina endógena^{132,133} para mantener óptimamente la función y estructura de las mucosas, lo cual puede desembocar en la aparición de alteración en las mucosas (mucositis, enteritis).

A ello se une que los pacientes que reciben quimioterapia a menudo tienen reducida su ingesta oral debido a las náuseas, vómitos y mucositis que aparecen como efecto secundario. Además, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen con frecuencia déficit de glutamina¹³⁴, lo cual se acentúa por los efectos secundarios de los

tratamientos antineoplásicos¹³⁵. Estos pacientes tienen habitualmente un historial de tabaquismo, alcoholismo y desnutrición. Todos estos factores son los que producen la carencia de la glutamina y pueden tener un impacto en la tolerancia normal de los tejidos a dichos tratamientos.

Algunos estudios experimentales en animales han demostrado que la suplementación con glutamina reduce la incidencia y gravedad de la mucositis, tanto por vía oral como intravenosa, aunque la glutamina oral parece ser más efectiva¹³⁶⁻¹³⁹. Se conoce que la gravedad de la mucositis intestinal, en estudios con ratas, disminuye con el aporte de glutamina por vía oral¹⁴⁰⁻¹⁴². La glutamina es muy bien absorbida en el intestino delgado¹⁴³.

La glutamina oral ha demostrado ser eficaz en reducir la bacteriemia y la mucositis asociada a la enterocolitis inducida por metotrexate¹⁴⁴ y es útil para mantener la intensidad de regímenes terapéuticos de quimioterapia que se conoce que producen mucositis oral^{145,146}. Los datos clínicos sugieren que una dosis segura de glutamina es de 20-40gr/día o de 0,285 gr/kg/día. La respuesta a la administración de glutamina parece ser dosis dependiente.

Varios estudios en humanos sugieren que la suplementación con glutamina mantiene la estructura intestinal y se asocia con disminución de la permeabilidad intestinal comparado con la nutrición parenteral estándar. Las fórmulas suplementadas con Glutamina han provocado mayor preservación del músculo esquelético y del balance nitrogenado, mejoría de la inmunidad celular y modulación de la producción de mediadores inflamatorios.

Los diferentes aspectos que se analizan en la abundante bibliografía generada por este aminoácido en nutrición se centran en sus efectos sobre mortalidad, complicaciones infecciosas y estancia hospitalaria, así como en la vía de administración enteral o parenteral y en la dosis necesaria para conseguir los efectos deseados. No existe evidencia de que haya peligro en la suplementación con glutamina y se asocia con una reducción de mortalidad, tasa de complicaciones y estancia, aunque su efecto puede variar dependiendo de la patología, la dosis y la vía de administración.

La glutamina puede ser administrada por vía enteral o parenteral, aunque la glutamina es metabolizada de forma similar en el enterocito sea cual sea su vía de administración. Los suplementos enterales no son de forma rutinaria enriquecidos con glutamina, ya que las soluciones con Glutamina son altamente inestables. La glutamina en polvo parece ser el suplemento de elección, ya que es considerada coste-efectiva, fácil de usar, bien absorbida, y correctamente tolerada. La glutamina en polvo es insípida y puede ser incorporada a cualquier bebida o comida líquida, o disuelta en agua y administrada mediante una sonda nasointestinal. Por vía parenteral la glutamina se administra en forma de dipéptido Ala-Glutamina, demostrándose que la vía enteral limita el descenso en la concentración de glutamina muscular tras situaciones de estrés, previniendo la atrofia intestinal consecutiva a nutrición parenteral estándar y mejorando la respuesta inmunológica a diferentes niveles.

Hay muy pocas situaciones en que la administración de glutamina esté contraindicada. La única situación es en insuficiencia hepática, con hiperamonemia y encefalopatía, ya que el 50% del amoníaco en la vena porta viene del catabolismo de la Glutamina.

1.8.3. ESTADO ACTUAL DEL PAPEL DE LA GLUTAMINA EN LA PREVENCIÓN DE LA RADIO-MUCOSITIS

La literatura que implique a la glutamina como objeto de estudio es muy escasa. La mayoría de la literatura data de los últimos 15 años y comienzan con el estudio generalizado de la glutamina, su metabolismo y su papel dentro de diversas situaciones patológicas, y abren la puerta a la investigación sobre la eficacia de la suplementación nutricional con glutamina para la prevención o tratamiento de diversas situaciones patológicas de estrés catabólico, como es el tratamiento del cáncer

Los primeros trabajos sobre el efecto beneficioso del suplemento con glutamina en la prevención de la aparición de mucositis asociada a quimioterapia datan de 1996 y fueron realizados por Skubitz y Anderson en la Universidad de Minnesota. Llevaron a cabo un estudio doble ciego, no randomizado en el que incluyeron 14 pacientes para evaluar el grado de mucositis oral, la duración de la misma y recuento de neutrófilos tras la aplicación de los dos primeros ciclos de quimioterapia, independientemente de la enfermedad y de los fármacos aplicados con la glutamina como suplemento

nutricional. Los resultados fueron esperanzadores ya que se redujo la severidad y duración de la mucositis en los pacientes a los que se les administró la glutamina¹⁴⁷.

En 1996, el grupo de Muscaritoli (Roma) realizó un estudio de casos y controles que evaluó el posible efecto protector de la administración de suplementos con glutamina junto con el tratamiento quimioterápico de inducción en enfermos con Leucemia Mielocítica y la toxicidad intestinal asociada. Se administró glutamina a 14 enfermos y los efectos observados se compararon con una cohorte de pacientes tratados en los dos años anteriores. En ningún paciente evitó la aparición de diarrea, pero sí acortó significativamente su duración. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la necesidad de administración de nutrición parenteral ni de antibioterapia frente a infecciones neutropénicas. Se concluyó que son necesarios más estudios con un número más amplio de pacientes y corectamente diseñados (ensayo clínico doble ciego y aleatorizados)¹⁴⁸.

En 1998, de nuevo Anderson y Skubitz realizaron un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego con 24 pacientes, a 12 de los cuales se les administraba Glutamina y a los otros 12 se les administró placebo en el contexto de un tratamiento quimioterápico. La introducción de la Glutamina en la nutrición redujo significativamente todos los parámetros estudiados incluyendo la severidad y duración de la mucositis; y la necesidad de aportar nutrición parenteral. La conclusión fue que la introducción de la Glutamina parece una medida fácil, barata y segura para mejorar la calidad de vida de pacientes que se van a someter a un tratamiento de quimioterapia intensiva¹⁴⁹.

En el año 2000, Huang y cols realizaron el único estudio que evalúa el uso de Glutamina contra la mucositis oral asociada a radioterapia en cáncer de cabeza y cuello. Se evaluaron 17 pacientes, que recibieron radioterapia primaria o adyuvante y que recibieron glutamina como suplemento nutricional o placebo. Se evaluó el grado de mucositis encontrada su duración y la analgesia que necesitaron los pacientes según la escala de la OMS. Los resultados fueron alentadores, ya que la glutamina disminuyó la duración y la severidad de los parámetros objetivos. Los resultados sobre la necesidad de analgesia de los pacientes no fueron significativos. La limitación del diseño de este estudio fue que se trató de un estudio abierto¹⁵⁰.

En 2001, Ziegler de la Universidad de Emory en Atlanta, realizó una revisión de todo lo publicado hasta el momento acerca del suplemento de la glutamina en los pacientes que se les va a aplicar un tratamiento de quimioterapia masiva en trasplante de Médula Ósea. Los diversos estudios indican que los suplementos con glutamina aumentan la cantidad de nitrógeno, disminuyen la aparición de infecciones y la duración de la estancia hospitalaria, y reduce la incidencia y severidad de mucositis en trasplante de médula ósea con altas dosis de quimioterapia. Aunque no todos los estudios realizados avalan estos supuestos, existen datos que afirman que la glutamina debe ser introducida en la nutrición de los pacientes a los que se les va a realizar trasplante de médula ósea. A la vez concluyen que son necesarios más estudios controlados con placebo, aleatorizados y a doble ciego para concretar más el papel de este aminoácido e la nutrición de estos enfermos¹⁵¹.

En 2002, de nuevo Muscaritoli y cols., de la universidad de la Sapienza en Roma, realizaron una revisión acerca de las publicaciones sobre el soporte nutricional en el trasplante de médula ósea. En estos enfermos, la nutrición parenteral se aplica para minimizar efectos sistémicos del tratamiento con la quimioterapia masiva como es la mucositis de todo el tracto gastrointestinal, entre otros. Aunque está establecido cual debe ser esta nutrición artificial, no existen protocolos para este tipo específico de enfermos. La conclusión de la revisión es que aunque durante las dos últimas décadas del siglo XX se han realizado multitud de intentos de pormenorizar este tema con suplementos lipídicos, proteicos, glutamina, etc; aún se requieren más estudios para tener datos fiables teniendo en cuenta la heterogeneidad de los pacientes y de los estudios realizados¹⁵².

En 2003, Savarese y colaboradores, del Departamento de Oncohematología de la Universidad de Massachusetts, realizaron una revisión acerca de la prevención de la toxicidad en el tratamiento del Cáncer con Radio/Quimioterapia con aportes de glutamina. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE de las publicaciones clínicas y no clínicas entre 1980 y 2003 acerca del uso de glutamina en el tratamiento del cáncer. Los resultados indicaron que la glutamina puede disminuir la incidencia y severidad de la mucositis asociada a quimioterapia, la diarrea asociada a irinotecan, la neuropatía asociada a paclitaxel, la enfermedad venoclusiva hepática asociada a quimioterapia masiva en trasplante de médula ósea y la cardiotoxicidad asociada a

antraciclina. La conclusión de este gran trabajo es que a pesar de que el rol protector de la glutamina en el tratamiento del cáncer está ya bastante dilucidado, son necesarios más estudios controlados con placebo y aleatorizados para terminar de esclarecer y protocolizar el beneficio de la introducción en los suplementos nutricionales de la Glutamina en el tratamiento del cáncer con quimioterapia¹⁵³.

En 2006, Peterson y su equipo realizaron un estudio randomizado, controlado con placebo sobre la utilización de glutamina como suplemento nutricional para prevenir la aparición de mucositis oral en pacientes con cáncer de mama y tratadas con un régimen que contenía una antraciclina. Se aleatorizaron 326 pacientes que habían desarrollado mucositis grado 2 a recibir glutamina o placebo, una vez ya aparecida la mucositis. Los resultados demostraron que la Glutamina disminuía la duración y aparición de mucositis oral en estos pacientes. Los autores concluyeron que la glutamina era segura y efectiva en la prevención y tratamiento de la mucositis oral causada por quimioterapia en el contexto del tratamiento del cáncer¹⁵⁴.

En 2007, Kwon Choi y cols., del Departamento de Medicina Interna del Kangbuk Hospital de la Universidad de Seúl, realizaron un estudio en el que analizaron la mucositis intestinal debida al tratamiento quimioterápico con 5-Fluoracilo/Leucovorin y los suplementos orales en la nutrición de glutamina mediante el test de la permeabilidad intestinal (medición de la excreción urinaria de ⁵¹Cr-EDTA). Se incluyeron 51 sujetos diagnosticados de cáncer en estadio avanzado o metastático. A 22 pacientes se les administraron suplementos orales de glutamina y a los otros 29, placebo. Los resultados indicaron que el test de permeabilidad intestinal fue significativamente más bajo en el primer grupo de pacientes. También se observó el grado de mucositis oral, siendo esta menos severa. Concluyeron que no hay duda del beneficio de la administración de la glutamina en el tratamiento del cáncer con 5FU/Leucovorin; pero que se requieren más estudios para establecer completamente su papel¹⁵⁵.

También en 2007, Algara y cols. del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital de la Esperanza de Barcelona, realizaron un estudio donde analizaron el efecto protector de la glutamina en la esofagitis inducida por la radio/quimioterapia en el tratamiento del Cáncer de pulmón. Se incluyeron 75 pacientes en el estudio. El 34,7%

recibió el tratamiento de forma secuencial y el 65,3% de forma concomitante. A todos se les administró glutamina. Los resultados fueron positivos a favor de la administración de la glutamina como factor protector ante la aparición de esofagitis en el tratamiento del cáncer de pulmón. Sin embargo, una de las conclusiones establecía la necesidad de más estudios doble ciego, randomizados y controlados con placebo para confirmar los resultados¹⁵⁶.

Por último, el último trabajo analizado data de 2008 y fue publicado por Heather Greenlee de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Columbia, New York; se trata de una revisión sistemática sobre el uso de antioxidantes en el tratamiento de cáncer de mama. Después del diagnóstico y durante el tratamiento del cáncer de mama se emplean muchos agentes antioxidantes, entre los que se encuentra la glutamina. Se analizaron 22 artículos. La conclusión establece es que los elementos antioxidantes podrían prevenir o mitigar los efectos adversos de alguno de los tratamientos aplicados en la enfermedad, como podrían ser la Vitamina E en los “*hot flashes*” asociados a la hormonoterapia y la glutamina en la mucositis oral asociada a la quimioterapia. Pero, como concluyen todos los artículos anteriormente expuestos se requieren más estudios para establecer y protocolizar el uso de estos elementos en el tratamiento del cáncer¹⁵⁷.

Respecto a la eficacia de la glutamina en la prevención de la mucositis se analizaron 9 ensayos clínicos, en la revisión de la Biblioteca Cochrane Plus, con características muy diferentes entre ellos, los cuales se resumen a continuación.

El trabajo de Anderson¹⁵⁸ evaluó en un ensayo doble ciego y cruzado el uso de glutamina frente a placebo en 24 pacientes (16 niños y 8 adultos) en tratamiento con quimioterapia. Se administraron 2mg/12h de glutamina (o placebo) por vía oral el primer día de la quimioterapia y durante otros 14 días, produciéndose una disminución significativa de la duración y gravedad de la mucositis asociada a la quimioterapia en los pacientes a los que se les administró glutamina. Hay que indicar que, además del pequeño número de pacientes incluidos en el estudio, presentaban distintos tipos de tumores musculo esqueléticos o neuroblastomas y que recibieron distintos esquemas de radioterapia.

El estudio de Cerchiatti¹⁵⁹ consistió en un estudio doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad de la glutamina intravenosa frente a placebo en la prevención de la mucositis en 29 pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioquimioterapia. Todos recibieron el mismo esquema de tratamiento para el cáncer. Catorce pacientes recibieron 0,4g/kg/día de glutamina y 15 recibieron placebo. El resultado fue que la glutamina es segura y redujo la severidad de la mucositis de forma significativa ($p=0,035$). Este estudio es más homogéneo que el anterior, pero su tamaño muestral es muy reducido.

El estudio doble ciego de Coghlin Dickson¹⁶⁰, evaluó el uso de la glutamina oral frente a placebo en 58 pacientes que reciben trasplante de progenitores hematopoyéticos, por distintas enfermedades hematológicas. Dado que estos pacientes con frecuencia presentan toxicidad gastrointestinal en forma de mucositis debido a la quimioterapia con o sin radioterapia, se evaluó el estado nutricional de los que recibieron glutamina frente a los que recibieron placebo. Este estudio incluido en la revisión sobre prevención de mucositis, más que estudiar o no la aparición de ésta, extrapola la utilidad de la glutamina sobre la mejora del estado nutricional.

El ensayo doble ciego cruzado de Jebb¹⁶¹ evaluó el papel de la glutamina oral a una dosis de 16g/día durante 8 días frente a placebo, para prevenir la mucositis secundaria a quimioterapia con 5-fluoracilo y ácido folínico en 28 pacientes con tumores gastrointestinales. No hubo efecto significativo en la prevención de la mucositis.

El estudio doble ciego de Okuno¹⁶² evaluó el papel de la glutamina oral frente a placebo. Se incluyeron 134 pacientes con tumores gástricos, que recibieron quimioterapia con esquemas cuya base era 5-fluoracilo; 66 pacientes recibieron glutamina oral 4g/12h durante 14 días y 68 pacientes recibieron placebo. Todos los pacientes recibieron crioterapia durante 30 minutos mediante la colocación de hielo en su boca 5 minutos antes de la administración de la quimioterapia. No hubo diferencias significativas en la aparición de mucositis. Aunque el tamaño muestral de este estudio es superior a los anteriores, su principal limitación se debe al sesgo producido porque todos los pacientes usaron la crioterapia que también se usa como método de prevención de la mucositis^{163,164}.

El trabajo de Huang¹⁶⁵ evaluó el efecto de la glutamina oral a una dosis de 16g/día en la prevención de la mucositis por radioterapia primaria o complementaria hasta una dosis complementaria de 45 Gy, frente a placebo en 17 pacientes afectos de cáncer de cabeza y cuello. Ocho pacientes recibieron glutamina y nueve, placebo. La mucositis oral severa fue significativamente menor ($p=0,0058$) en el brazo de la glutamina. Referente a este estudio, habría que comentar que la dosis de 45 Gy es menor que la dosis habitual que se usa en el cáncer de cabeza y cuello, la cual oscila entre 45-50 Gy en la radioterapia complementaria a 70 Gy en la primaria, además del tamaño muy pequeño en los dos grupos de comparación.

El estudio de Choi¹⁶⁶ evaluó el efecto de la glutamina oral a una dosis de 30g/día en la prevención de la mucositis/estomatitis secundaria a quimioterapia esquema 5-FU/Leucovorin. Veintidós pacientes recibieron glutamina y 29, el mejor tratamiento de soporte. La incidencia de mucositis grado 2-4 fue menor ($p<0,001$) en el grupo de glutamina. En este estudio todos recibieron la glutamina, por lo que no hubo grupo control.

En el estudio de Sornsuvit¹⁶⁷ se analizó el papel de la suplementación de la glutamina parenteral sobre diferentes variables, entre las que se incluía la mucositis, en pacientes con leucemia mieloide aguda que recibían quimioterapia. Dieciséis pacientes fueron aleatorizados a recibir una suplementación de 30 g/día de glutamina intravenosa o 25g/día de una mezcla estándar de aminoácidos. El grupo que recibió glutamina parenteral presentó menor mucositis severa. Referente a este estudio habría que comentar que incluye un pequeño número de pacientes.

En la publicación de Li¹⁶⁸ se estudió el papel de la glutamina oral 30g/día en distintos objetivos entre los que se incluía la mucositis en pacientes con carcinoma de mama. Sesenta pacientes se aleatorizaron a recibir glutamina o placebo, previo a quimioterapia de inducción esquema FEC. No hubo efecto significativo en la prevención de la mucositis.

De esta forma, centrándonos en los 10 estudios con glutamina para la prevención de la mucositis que se analizaron en esta revisión de la Biblioteca Cochrane Plus, se observa que su heterogeneidad imposibilita obtener conclusiones.

En tres estudios, se usó la glutamina en suspensión. En uno de ellos, se les indicaba a los pacientes que realizaran un enjuague bucal sin ingerir la glutamina. En cuatro trabajos, se empleaba la vía oral, en tres de ellos, a una dosis de 30g/día y en el restante, a 16g/día. Finalmente, en los otros tres se usó la vía intravenosa; en dos de ellos, se empleó la glutamina a una dosis de 30gr/día y en el tercero, a 20gr/día.

En cinco estudios, el uso de glutamina resultó favorable; en otros cuatro, no.

Entre los estudios que demostraban que el uso de glutamina resultaba favorable, este efecto beneficioso consistió, más que en una disminución de la incidencia, una reducción de la gravedad de la mucositis.

También hay que señalar que estos estudios evaluaron la aparición de mucositis en el contexto de diferentes patologías: cáncer de cabeza y cuello (dos estudios), tumores musculo esqueléticos y neuroblastomas (un estudio), carcinoma de mama (un estudio), tumores gastrointestinales (un estudio), leucemia mieloide aguda (un estudio), enfermedades hematológicas que precisaron trasplante de progenitores hematopoyéticos (se analizó la toxicidad en términos de repercusión del estado nutricional; un estudio) y carcinoma gastrointestinal (cuatro estudios). Los tratamientos para el cáncer también difirieron. En tres estudios se utilizó radioterapia. En uno de ellos sólo radioterapia a dosis subóptimas, en otro en concomitancia con quimioterapia semanal (cisplatino + 5-FU) y en el tercero se utilizó radioterapia (en algunos de los pacientes) mediante irradiación corporal total junto con quimioterapia como parte del acondicionamiento para el trasplante de progenitores hematopoyéticos. En 7 estudios, se utilizó sólo quimioterapia en diferentes esquemas. Hay que resaltar que un estudio también incluyó población pediátrica. Para finalizar, en general los estudios incluyeron un número limitado de pacientes. En el estudio con mayor tamaño muestral (n=134), además de usar glutamina para la prevención de la mucositis, también se administró crioterapia a todos ellos, lo cual pudo producir un sesgo en los resultados.

Por todos estos motivos no se puede considerar que la recomendación de la suplementación oral con glutamina en la prevención de la mucositis oral esté definitivamente establecida. En cuanto a la vía parenteral, según esta revisión, parece

que hay evidencia de que disminuye el riesgo de mucositis severa (riesgo relativo= 0,25 [IC 95%=0,10-0,62].

Si se consideran específicamente los pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello, no se puede concluir que la recomendación de suplementación oral con glutamina en la prevención de la mucositis oral esté concluyentemente determinada.

No obstante, existen evidencias basadas en los estudios anteriormente expuestos , a nuestro juicio incompletos, de que la glutamina juega un papel en la prevención y el tratamiento de la mucositis y enteritis producidas por los tratamientos antineoplásicos, trasplante de médula ósea, estados de catabolismo severos (UCI, cirugía, quemados), patologías intestinales (enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis infecciosa), inmunodeficiencias (SIDA, trasplantes).

En resumen, el número y la variedad de las intervenciones incluidas para la prevención de la mucositis oral en el cáncer de cabeza y cuello indican tanto la incertidumbre como la importancia de este tema clínico, dado que hay pocos estudios que coincidan en las mismas intervenciones, lo cual limita la fuerza de la evidencia y la posibilidad de generalizar los resultados. Por ello, el propósito de esta Tesis Doctoral consiste en evaluar el efecto de la suplementación oral con glutamina para prevenir la mucositis oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello durante los tratamientos oncológicos mediante un ensayo clínico controlado y aleatorizado.

2. JUSTIFICACIÓN Y ACREDITACIONES

2.1. JUSTIFICACIÓN

La mucositis oral y la radiodermatitis son complicaciones debilitantes asociadas a la quimioterapia y radioterapia causada por los efectos sistémicos de los agentes citotóxicos de la quimioterapia y de los efectos locales de la radiación sobre la mucosa oral y la piel. Estas complicaciones pueden limitar la capacidad del paciente para tolerar la quimioterapia o la radioterapia, pudiendo ser tan grave como para retrasar el tratamiento y reducir la efectividad de la terapia del cáncer. Los pacientes con la mucosa oral dañada y la inmunidad reducida como consecuencia de la quimioterapia y radioterapia, también son propensos a infecciones de la boca. La mucositis puede afectar a la encía y a la condición dental de los pacientes, la capacidad de hablar y la autoestima se reducen, comprometiendo así la respuesta del paciente al tratamiento y /o a los cuidados paliativos.

Actualmente existe un extraordinario número de tratamientos entre los que elegir, pero no se dispone de un estudio que ponga de manifiesto la mejor evidencia respecto a estas intervenciones. Además, en la literatura se recomiendan muchas combinaciones de agentes con diversas pautas posológicas sin evidencia que sustente su uso.

En la literatura no hay muchos estudios que se centren en el papel de la glutamina en la prevención de la mucositis oral y radiodermatitis asociada al uso de radio y quimioterapia. La mayoría son trabajos publicados desde el año 2000, y muestran que no hay consenso sobre la eficacia de la suplementación nutricional con glutamina para la prevención o tratamiento de diversas situaciones patológicas de estrés catabólico, como en el cáncer de cabeza y cuello. Y si se consideran los estudios realizados en pacientes afectos de cáncer de cabeza y cuello, se observa que no hay recomendaciones universalmente aceptadas sobre la suplementación oral con glutamina en la prevención de la mucositis oral. A pesar de lo anterior, hay indicios y evidencias que indican que la glutamina podría tener un papel en la prevención y el tratamiento de la mucositis y enteritis producidas por los tratamientos antineoplásicos, concretamente en el campo de trasplante de médula ósea, enfermos de UCI, cirugía, quemados), patologías intestinales (enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis infecciosa), SIDA y trasplantes.

El estudio actual se fundamenta en la relación directa entre la glutamina y el cáncer, determinado por el estado de estrés producido por la radio y/o quimioterapia y se caracteriza por un déficit relativo de este aminoácido. La glutamina actúa tanto sobre el número y actividad de las células NK (sistema inmune), como sobre la caquexia, además de participar en la existencia de un adecuado trofismo de barrera de la mucosa gastrointestinal. La suplementación con glutamina podría tener un protagonismo importante en la prevención de la mucositis, siendo la que se da con quimioterapia la más estudiada, y no la mucositis oral que se produce en los enfermos con cáncer de cabeza y cuello debida a la radioterapia o radioquimioterapia. Esta complicación afecta negativamente en la calidad de vida, y como hemos descrito anteriormente, puede implicar cambios en la estrategia terapéutica, pudiendo alterar la eficacia del tratamiento, además de un elevado coste económico asociado a una mayor morbi-mortalidad¹⁶⁹.

Como se ha revisado en el capítulo anterior, los ensayos publicados hasta el momento para evaluar el efecto directo en la prevención de la mucositis y la radiodermatitis con la glutamina y la radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello son escasos, de tamaño muestral limitado y no permiten extraer conclusiones definitivas. Además, en la revisión bibliográfica efectuada, no hallamos trabajos publicados por autores españoles. Ello no quiere decir que no se esté utilizando ampliamente en la práctica clínica en España, pero por el momento adolecemos de protocolos de tratamiento y estudios randomizados en nuestro medio. Por ello, creemos necesaria una valoración objetiva y un estudio de la utilidad y eficacia de la suplementación de la glutamina en la prevención de la radio-quimio-mucositis en el CCC.

2.2. ACREDITACIONES PREVIAS

Este trabajo que presentamos como Tesis Doctoral se inició en 2011 con el trabajo que presentamos como Diploma de Estudios Avanzados en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla, con el título de: “Evaluación de la eficacia de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y radiodermatitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello”, y que obtuvo la calificación de Sobresaliente.

El contenido metodológico de la Tesis Doctoral se fundamenta en un Ensayo Clínico realizado en los Servicios de Oncología Radioterápica y Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, entre 2010 y 2012. El título del estudio fue: “Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el uso de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y la radiodermatitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello”, y fue financiado en la convocatoria de ayudas para proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos del ministerio de sanidad del año 2012, número de Registro: EC10-179. El ensayo tuvo como Investigador Principal al autor de esta Tesis Doctoral (D. David López Vaquero) y se gestionó a través de la Fundación para la Gestión de la Investigación Biomédica de Cádiz (código: GLN-CMF-RTP).

3. HIPÓTESIS METODOLÓGICA

3.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

- La glutamina ejerce un efecto protector en la aparición, severidad y duración de la mucositis oral y radiodermatitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

3.1 HIPÓTESIS SECUNDARAS

- La administración vía oral de glutamina ejerce un efecto protector en la aparición, severidad y duración de la radio-quimio mucositis oral y radiodermatitis a las 6 semanas.
- La administración vía oral de glutamina reduce el dolor en los pacientes sometidos a radio-quimioterapia concomitante.
- La administración vía oral de glutamina determina una disminución de peso en los pacientes sometidos a radio-quimioterapia concomitante.
- La administración vía oral de glutamina retrasa la aparición de los efectos de la radio-quimio mucositis oral y radiodermatitis en los pacientes sometidos a radio-quimioterapia concomitante.
- La administración vía oral de glutamina reduce la progresión clínica de la enfermedad en los pacientes sometidos a radio-quimioterapia concomitante.
- La administración vía oral de glutamina es segura y bien tolerada.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Comparar la eficacia de la administración de glutamina frente a placebo sobre la aparición de mucositis oral y radiodermatitis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello debida a su tratamiento, radioterapia o radioterapia y quimioterapia.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar el dolor en los dos grupos de pacientes, viendo si existe relación en esa diferencia esperada con la administración de glutamina.
- Evaluar la pérdida de peso en los dos grupos de pacientes a lo largo del tratamiento, estudiando si existe relación en esa diferencia con la administración de glutamina.
- Comparar el momento de aparición de la mucositis en los dos grupos de tratamiento para evaluar si la glutamina es responsable de ese retraso esperado.
- Evaluar el efecto sobre el sistema inmunitario en los dos grupos de pacientes a lo largo del tratamiento, observando si la glutamina hace que existan diferencias.
- Evaluar el efecto sobre la síntesis proteica en los dos grupos de pacientes a lo largo del tratamiento, viendo si existen diferencias que se deban a la administración de la glutamina.
- Evaluar la progresión clínica del cáncer de cabeza y cuello a los 6 meses de tratamiento.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. TIPO DE ESTUDIO

Esta Tesis Doctoral se basa un Proyecto de Investigación que tiene el propósito de comparar la administración de glutamina por vía oral frente a un placebo para estudiar la aparición de mucositis oral y radiodermatitis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a tratamiento con radioterapia o radioterapia y quimioterapia. La variable principal de valoración fue la evaluación del grado de mucositis oral y radiodermatitis a las 6 semanas de tratamiento.

La metodología empleada para este estudio corresponde a la de un Ensayo Clínico, con las siguientes características:

- EXPERIMENTAL Y CONTROLADO: se evaluó la aparición de mucositis y radiodermatitis comparando un grupo de estudio y un grupo control.
- PROSPECTIVO, DE GRUPOS PARALELOS Y LONGITUDINAL: la información se registró a lo largo de un determinado tiempo (6 semanas), de forma paralela en ambos grupos de estudio y conforme fueron sucediendo los acontecimientos.
- ALEATORIZADO Y DOBLE CIEGO: cada sujeto fue asignado al grupo de investigación o al grupo control indiferentemente de forma aleatoria, y ni el paciente ni el investigador sabían a qué grupo de tratamiento se asignaba cada participante.

Este ensayo se llevó a cabo como un procedimiento terapéutico en fase II y unicéntrico en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia adyuvante a cirugía o radio/quimioterapia concomitante para comparar el efecto de la glutamina por vía oral versus placebo (maltodextrina) en la mucositis oral y radiodermatitis cervicofacial asociada.

El periodo de reclutamiento de pacientes permaneció abierto hasta conseguir incluir el total de pacientes necesarios determinados por el cálculo de tamaño muestral. Se estimó la duración de inclusión de pacientes en el estudio en dos años, y una muestra de 50 pacientes, donde todos los individuos fueron divididos aleatoriamente en dos grupos (grupo de estudio y grupo control).

El reclutamiento comenzó una vez se obtuvo la aprobación por el Comité Local de Ensayos Clínicos (figura 15) y el Dictamen Único del Comité de Ensayos Clínicos para la comunidad Autónoma de Andalucía (figura 16), y la autorización por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (figura 17) en los meses de marzo y mayo de 2010, respectivamente. Adicionalmente, la Dirección del Centro hospitalario emitió un informe de conformidad para la realización del Ensayo Clínico (figura 18).

La población diana de estudio estuvo constituida por pacientes que fueron tratados con radioterapia o radio/quimioterapia por cáncer de cabeza y cuello en el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, en el periodo de tiempo comprendido entre julio 2010 hasta junio 2012.

La selección de la muestra de pacientes se obtuvo gracias a unos criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio avanzado (III-IV de la AJCC) constituyen una población homogénea en cuanto a edad, sexo, patología concomitante, tratamientos previos, etc., por lo que los criterios de inclusión son amplios. Además, en ninguno de los estudios existentes en la literatura queda patente que exista ningún factor que pueda modificar la aparición de la mucositis y/o radiodermatitis dentro del tratamiento de Radio/Quimioterapia, y que pudiera convertirse en un factor de exclusión a la hora de seleccionar la muestra. No se incluyó a ningún paciente en el estudio, ni se realizó ninguno de los procedimientos del estudio, sin la obtención por escrito previa mediante consentimiento informado para participar en el estudio.

Para el registro, todos los pacientes tuvieron una ficha, en la cual fue incluida una Hoja de Recogida de datos relativos a la filiación, datos demográficos; una breve historia clínica; consentimiento informado por escrito y tratamiento que se le administró. Todo esto se registró en la visita de *Screening*, que es la primera y previa al comienzo de la administración de la radio/quimioterapia.

Los datos se recogieron prospectivamente en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) elaborado al efecto (figura 19).



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

DOÑA MONICA SALDAÑA VALDERAS, SECRETARIA DEL COMITÉ LOCAL DE ENSAYOS CLINICOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "PUERTA DEL MAR" DE CÁDIZ,

CERTIFIC A

Que este Comité ha evaluado, en la sesión celebrada el día 24 de marzo de 2010, la propuesta del **Promotor Dr. David López Vaquero** para que se realice el ensayo clínico titulado: **Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el uso de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y la radiodermatitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Protocolo versión final y Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado de fecha 15 de marzo de 2010.**

Con el medicamento: **L-Glutamina** e Investigador Principal **Dr. David López Vaquero** y considera que:

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Cádiz a 25 de marzo de 2010



HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR
Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz
Teléfono, 956 00 21 00
www.hupm.com

Figura 15. Certificado de Comité de Ensayos Clínicos.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

DICTAMEN UNICO EN LA COMUNIDAD AUTONOMA DE ANDALUCIA

**DÑA. MONICA SALDAÑA VALDERAS, COMO SECRETARIA DEL COMITÉ
LOCAL DE ENSAYOS CLINICOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
PUERTA DEL MAR DE CÁDIZ**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del **Promotor Dr. David López Vaquero** para que se realice el ensayo clínico código de protocolo titulado: **Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el uso de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y la radiodermatitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Protocolo versión final y Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado de fecha 15 de marzo de 2010.**

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho ensayo clínico puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía, para lo cual corresponde al Comité Local del Centro determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Cádiz a 25 de marzo de 2010



HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR
Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz
Teléfono, 956 00 21 00
www.hupm.com

Figura 16. Dictamen único para la Comunidad Autónoma.



Nº4055 P. 2/3

DIRECCIÓN DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Referencia: MUH/CLIN

Fecha: 31/05/2010

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO Nº EudraCT 2009-018103-40

DESTINATARIO: David López Vaquero
-
Avda. Ana de Viya 21
11009 Cádiz
España

Vista la solicitud formulada por David López Vaquero para la realización del ensayo clínico número EudraCT 2009-018103-40 titulado "Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el uso de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y la radiodermatitis inducida por la radioterapia y/o quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello", código de protocolo del promotor GLN-CMF-RTP, cuyo promotor es David López Vaquero se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 29/03/2010 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

A estos antecedentes de hechos le son de aplicación los siguientes:


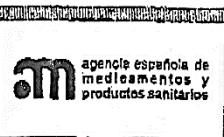
FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables,

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Figura 17. Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

1. Jun. 2010 9:14 AEMPS SGMUH AREA ENS CLINICOS Nº4055 P. 3/3

  DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

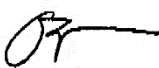
Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

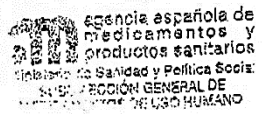
Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2009-018103-40,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS


D^a. Cristina Avendaño Solá

 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Ministerio de Sanidad y Política Social
SECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

2

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Figura 17. Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (cont.).



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Doña Amelia Rodríguez Rodríguez, Directora Médica del Hospital Universitario “Puerta del Mar” de Cádiz y vista la autorización del Comité Local de Ensayos Clínicos

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el **Promotor Dr. David López Vaquero** para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico titulado: **Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el uso de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y la radiodermatitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Protocolo versión final y Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado de fecha 15 de marzo de 2010.**

Con los medicamentos: **L-Glutamina**

Que será realizado por **Don David López Vaquero**.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este ensayo clínico.

Que acepta la realización de dicho ensayo clínico en este Centro.

Lo que firma en Cádiz, a 25 de marzo de 2010.

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR
Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz
Teléfono, 956 00 21 00
www.hupm.com

Figura 18. Informe de autorización de la Dirección del Centro hospitalario.

<p>Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)</p> <p>Iniciales: ____/____/____</p> <p>CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO</p> <p>ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARA EVALUAR EL USO DE LA GLUTAMINA COMO AGENTE PROTECTOR EN LA MUCOSITIS ORAL Y LA RADIODERMITIS INDUCIDA POR LA RADIOTERAPIA O RADIOQUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.</p> <p><i>ESTUDIO GLN-CMF-RTP Código EudraCT: 2009-018103-40</i></p> <p>INSTRUCCIONES GENERALES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Escribir todas las respuestas en mayúsculas y evitar escribir fuera de los espacios previstos. • Usar siempre un bolígrafo negro. • Escribir M si el dato falta, no procede o se desconoce. <p>Ejemplo: M/08/10</p> <ul style="list-style-type: none"> • Firmar y fechar los formularios cuando así se indique. Sólo se acepta la firma del investigador principal o colaboradores. • La información debe andarse inmediatamente en el CRD y en el documento fuente. • Completar los datos del CRD <p>Andar números o caracteres (p. ej. 1, 2, a, b) según proceda. Escribir sólo 1 dígito o 1 carácter por recuadro</p> <p> <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> marcar según proceda. </p> <ul style="list-style-type: none"> • Errores: tachar el error con una línea horizontal y escribir la respuesta correcta a su lado. • No usar líquido corrector. El error debe ser legible después de tachado. • Siempre que sea necesario escribir alguna información, inténtelo hacerlo de forma legible • Firmar y fechar la corrección. <p>Código del Protocolo: GLNCFMFRTP</p> <p style="text-align: right;">1</p>	<p>Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)</p> <p>Iniciales: ____/____/____</p> <p>VISITA INICIAL O DE SCREENING</p> <p>EDAD: ____</p> <p>SEXO: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/></p> <p>LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO: _____</p> <p>CLASIFICACIÓN TNM: _____</p> <ul style="list-style-type: none"> • CLÍNICA • PATOLÓGICA <p>HISTOLOGÍA: _____</p> <p>CIRUGÍA PREVIA</p> <p> <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> TIPO: _____ </p> <p>VERIFICACIÓN CRITERIOS DE INCLUSIÓN</p> <p> <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO </p> <p>VERIFICACIÓN CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</p> <p> <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO </p> <p>VALORACIÓN SUBJETIVA GLOBAL: ESTADO NUTRICIONAL</p> <p> <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C </p> <p>Código del Protocolo: GLNCFMFRTP</p> <p style="text-align: right;">2</p>
--	---

Figura 19. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD).

Figura 19. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) (cont.).

Nº de identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)
Iniciales: ____/____/____

VALORACIÓN ANTROPOMÉTRICA

PESO (kilogramos):
TALLA (centímetros):
INDICE DE MASA CORPORAL:
ESCALA VISUAL DE DOLOR (EVA)
Indicar valor de 0 a 10:
EL PACIENTE HA COMPLETADO EL CUESTIONARIO DE SINTOMAS DE MD ANDERSON CABEZA Y CUELLO.
SI ☐ NO ☐
EVALUACIÓN DERMITIS
Indicar grado de 0 a 4:
EVALUACIÓN DE MUCOSITIS
Objetiva. Grado de 0 a 4:
Funcional. Grado de 0 a 4:

Nº de identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)
Iniciales: ____/____/____

VALORES DE ANALÍTICA

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
Hemates (10 ⁹):		Creatinina (mg/dl)	
Hemoglobina (gr/dl)		Cloro	
Hematocrito (%)		Glucemia	
Leucocitos total (%)		Fósforo	
Neutrófilos total (%)		Calcio	
Linfocitos (% total)		Colesterol	
GOT (U/l):		Triglicéidos	
GPT (U/l):		Proteínas totales	
GGT (U/l):		Albumina	
LDH(U/l):		Prealbumina	
Fosfatasa alcalina		Sodio	
Urea (mg/dl)		Otros	
Otros		Otros	

FOTO 0
SI ☐ NO ☐
VERIFICAR ENTREGA DEL DIARIO AL PACIENTE
SI ☐ NO ☐

Código del Protocolo: GLNCMFRTTP

3

Código del Protocolo: GLNCMFRTTP

4

95

<div>Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa) Iniciales: ____/____/____</div> <div>INDICAR MEDICACIONES tipo ANTIINFLAMATORIOS Y/O ANALGÉSICOS QUE EL PACIENTE EMPLEE, Y SU INDICACIÓN. Fecha inicio del tratamiento y medicamentos</div> <div>ACONTECIMIENTOS ADVERSOS</div> <div>FIRMA DEL INVESTIGADOR</div> <div>Código del Protocolo: GLNCMFRTTP</div>	<div>Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa) Iniciales: ____/____/____</div> <div>VISITA 1. INICIO DEL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA O RT/QT</div> <div>VERIFICAR QUE EL PACIENTE ESTÁ COMPLETANDO EL DIARIO SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></div> <div>REVISAR TOLERANCIA DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO CON GLUTAMINA SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></div> <div>ACONTECIMIENTOS ADVERSOS</div> <div>FIRMA DEL INVESTIGADOR</div> <div>Código del Protocolo: GLNCMFRTTP</div>
--	--

Figura 19. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) (cont.).

Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)
Iniciales: ____/____/____

VERIFICAR QUE EL PACIENTE ESTÁ COMPLETANDO EL DIARIO .

SI ☐ NO ☐

INDICAR MEDICACIONES tipo ANTIINFLAMATORIOS Y/O ANALGÉSICOS QUE EL PACIENTE EMPLEE, Y SU INDICACIÓN.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

SEGUNDA FOTO 2 .

SI ☐ NO ☐

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)
Iniciales: ____/____/____

VISITA 2: TERCERA SEMANA DE TRATAMIENTO

REVISAR TOLERANCIA DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO CON GLUTAMINA.

SI ☐ NO ☐

VALORACIÓN ANTROPOMÉTRICA

PESO (kilogramos):

TALLA (centímetros):

ÍNDICE DE MASA CORPORAL:

ESCALA VISUAL DE DOLOR (EVA)

Indicar valor de 0 a 10:

EVALUACIÓN DERMATIS.

Indicar grado de 0 a 4:

EVALUACIÓN DE MUCOSITIS.

Objetiva. Grado de 0 a 4:

Funcional. Grado de 0 a 4:

Código del Protocolo: GLNCMFRTP

8

Código del Protocolo: GLNCMFRTP

7

Figura 19. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) (cont.).

97

Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)

Iniciales: ____/____/____

VISITA 3. CUARTA SEMANA DE TRATAMIENTO.

VERIFICAR QUE EL PACIENTE ESTÁ COMPLETANDO EL DIARIO .

SI ☐ NO ☐

REVISAR TOLERANCIA DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO CON GLUTAMINA

SI ☐ NO ☐

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Código del Protocolo: GLNCMFRTP

9

Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)

Iniciales: ____/____/____

VISITA 4: SEXTA SEMANA DE TRATAMIENTO

VALORACIÓN SUBJETIVA GLOBAL: ESTADO NUTRICIONAL

A ☐ B ☐ C ☐

VALORACIÓN ANTROPOMÉTRICA

PESO (kilogramos):

TALLA (centímetros):

ÍNDICE DE MASA CORPORAL:

ESCALA VISUAL DE DOLOR (EVA)

Indicar valor de 0 a 10:

EVALUACIÓN DERMITIS.

Indicar grado de 0 a 4:

EVALUACIÓN DE MUCOSITIS.

Objetiva. Grado de 0 a 4:

Funcional. Grado de 0 a 4:

Código del Protocolo: GLNCMFRTP

10

Figura 19. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) (cont.).

Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)
Iniciales: ____/____/____

SI ☐ NO ☐

REVISAR TOLERANCIA DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO CON GLUTAMINA.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

FOTO 3

SI ☐ NO ☐

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)
Iniciales: ____/____/____

SI ☐ NO ☐

VERIFICAR QUE EL PACIENTE ESTÁ COMPLETANDO EL DIARIO.

INDICAR MEDICACIONES tipo ANTIINFLAMATORIOS Y/O ANALGÉSICOS QUE EL PACIENTE EMPLEE, Y SU INDICACIÓN.

FIRMA DEL INVESTIGADOR

VALORES DE ANALÍTICA

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
Hemates (10 ⁹):		Creatinina (mg/dl)	
Hemoglobina (gr/dl)		Cloro	
Hematocrito (%)		Glucemia	
Leucocitos total (%)		Fósforo	
Neutrófilos total (%)		Calcio	
Linfocitos (% total)		Colesterol	
GOT (U/l):		Triglicéridos	
GPT (U/l):		Proteínas totales	
GGT (U/l):		Albumina	
LDH(U/l):		Prealbumina	
Fosfatasa alcalina		Sodio	
Urea (mg/dl)		Otros	
Otros		Otros	

Figura 19. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) (cont.).

Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)

Iniciales: ____/____/____

VISITA 5. (SÓLO CUANDO TRATAMIENTO DURA MÁS DE 6 SEMANAS)

RECOGIDA DEL DIARIO

SI ☐ NO ☐

REVISAR TOLERANCIA DEL PACIENTE AL TRATAMIENTO CON GLUTAMINA

SI ☐ NO ☐

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Código del Protocolo: GLNCMFRTPT

13

Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)

Iniciales: ____/____/____

VISITA 6: UN MES POSTRATAMIENTO:

EVALUACIÓN DERMITIS.

Indicar grado de 0 a 4: ☐

EVALUACIÓN DE MUCOSITIS.

Objetiva. Grado de 0 a 4: ☐

Funcional. Grado de 0 a 4: ☐

RECOGIDA DEL DIARIO (SI NO LO ENTREGÓ EN LA ANTERIOR VISITA)

SI ☐ NO ☐

VALORES DE ANALÍTICA.

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
Hemates (10 ⁹):		Creatinina (mg/dl)	
Hemoglobina (gr/dl)		Cloro	
Hematocrito (%)		Glucemia	
Leucocitos total (%)		Fósforo	
Neutrófilos total (%)		Calcio	
Linfocitos (% total)		Colesterol	
GOT (U/l):		Triglicéidos	
GPT (U/l):		Proteínas totales	

Código del Protocolo: GLNCMFRTPT

14

Figura 19. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) (cont.).

Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)
Iniciales: ____/____/____

GGT (U/l):		Albumina	
LDH (U/l):		Prealbumina	
Fosfatasa alcalina		Sodio	
Urea (mg/dl)		Otros	
Otros		Otros	

INDICAR MEDICACIONES tipo ANTIINFLAMATORIOS Y/O ANALGÉSICOS QUE EL PACIENTE EMPLEE, Y SU INDICACIÓN.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

EVALUACIÓN DE RESPUESTA CLÍNICA

SI ☐ NO ☐

RESPUESTA COMPLETA ☐

RESPUESTA PARCIAL ☐

ENFERMEDAD ESTABLE ☐

PROGRESIÓN ☐

FOTO 4

SI ☐ NO ☐

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Código del Protocolo: GLNCMFRTPT

15

Nº de Identificación del paciente: ____/____/____ Fecha: ____ (dd) ____ (mm) ____ (aa)
Iniciales: ____/____/____

VISITA 7: SEXTO MES TRAS FINALIZAR TRATAMIENTO:

EVALUACIÓN DERMITIS.

Indicar grado de 0 a 4: ☐

EVALUACIÓN DE MUCOSITIS.

Objetiva. Grado de 0 a 4: ☐

Funcional. Grado de 0 a 4: ☐

EVALUACIÓN DE RESPUESTA CLÍNICA

SI ☐ NO ☐

TAC CERVICOFACIAL DE CONTROL

SI ☐ NO ☐

RESPUESTA COMPLETA ☐

RESPUESTA PARCIAL ☐

ENFERMEDAD ESTABLE ☐

PROGRESIÓN ☐

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Código del Protocolo: GLNCMFRTPT

16

Figura 19. Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) (cont.).

101

5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de edad ≥ 18 años
- Pacientes capaces de otorgar su consentimiento informado.
- Ambos sexos. Las mujeres en edad fértil deberán comprometerse a emplear métodos anticonceptivos eficaces.
- Paciente diagnosticado de cáncer de cabeza y cuello de cualquier localización, que vaya a ser tratado con Radioterapia o Radio/Quimioterapia.
- Estado funcional de Karfnosky ≥ 70 .
- Que haya sido informado por el investigador de los objetivos, riesgos y beneficios del ensayo, así como de las obligaciones correspondientes, y que haya dado por escrito su consentimiento en la participación del ensayo (el paciente firmará el consentimiento informado en la cita de preinclusión y recibirá una hoja informativa).
- Que entienda la necesidad de cooperar durante toda la duración del ensayo, y que no presente factores psicológicos o lingüísticos que limiten su comprensión y adhesión al ensayo.

5.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Menores de 18 años.
- Embarazadas o mujeres en periodo de lactancia.
- Personas que por sí mismas no pueden firmar el Consentimiento Informado para poder participar en el estudio.
- Enfermedad renal o hepática severa, o cualquier otra enfermedad grave que a criterio del investigador desaconseje la participación del paciente en el estudio
- Participación simultánea en otros estudios de investigación.

5.4. POBLACIÓN Y MUESTRA DE ESTUDIO

En este estudio, la población diana son los pacientes que acudieron al Servicio de Oncología Radioterápica y de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario

Puerta del Mar de Cádiz. Estos pacientes fueron seleccionados en una primera consulta ya en el hospital, a la que llegaron derivados de atención primaria o desde la urgencia del propio hospital. Fueron seleccionados 50 pacientes, que cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión. El periodo de selección de pacientes del estudio se llevó a cabo entre julio 2010 y junio 2012 (24 meses).

5.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El diseño del nuestro estudio (estudio experimental, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, unicéntrico) implicó la solicitud de aprobación previa por el Comité de Ética del centro de investigación. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz en el mes de Marzo de 2010 (figuras 15 y 16).

Los pacientes participaron de forma voluntaria y fueron completamente informados de la naturaleza del estudio y del programa a desarrollar: seguimiento y duración del mismo. Después de recibir la información completa y antes de empezar el estudio, leyeron y firmaron un formulario de consentimiento informado (figura 20), según el cual aceptaban participar. Subrayamos el carácter voluntario de su participación, así como la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento. Se les informó de la posibilidad de rehusar libremente a participar en el ensayo y retirar su consentimiento en cualquier momento. Asimismo, se les informó de los tratamientos alternativos disponibles en caso que rehusaran participar y, sobre todo, de que esta negativa no prejuzgaría los futuros tratamientos.

A los participantes se le explicó la naturaleza, propósitos y posibles consecuencias del estudio, de una manera comprensible al paciente. Se dio a los pacientes la oportunidad de formular preguntas y al paciente se le entregó un documento impreso informativo sobre la naturaleza del estudio (figura 21). Tras esta explicación, y antes de entrar en el estudio clínico, el paciente otorgó su consentimiento. El sujeto del estudio otorgó su consentimiento, firmando el modelo correspondiente. Cada modelo llevó la firma del investigador y del paciente. No se inició ninguna investigación correspondiente al estudio hasta que se obtuvo el consentimiento del paciente.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: USO DE LA GLUTAMINA COMO AGENTE PROTECTOR EN LA MUCOSITIS ORAL Y LA RADIODERMITIS INDUCIDA POR RADIOTERAPIA Y/O QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.

Participante:

- Por la presente declaro que he sido informado(a) de una manera clara para mí, tanto oralmente como por escrito, sobre la naturaleza, el método, el objetivo y las posibles molestias del proyecto. Mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente. He recibido la información escrita perteneciente a esta declaración.
- Consiento voluntariamente participar en este proyecto. Me reservo el derecho de revocar la autorización sin mencionar los motivos. Esto no tendrá ningún efecto en la atención médica que recibo.
- Estoy conforme con que el médico que me trata sea informado sobre mi participación en este proyecto.
- Estoy conforme con que mis datos de carácter personal sean tratados por el equipo investigador según lo dispuesto en la legislación española.

Sobre la base de lo anterior, estoy dispuesto(a) a participar en el estudio:

Nombre del (de la) participante

..... (Fecha)
(Firma)

Médico:

He facilitado información oral y escrita sobre el proyecto al (a la) participante mencionado(a) arriba. Permanezco a su disposición para contestar lo mejor que pueda otras preguntas sobre el proyecto.

Nombre del Médico

.....(Fecha)(Firma)

Figura 20. Formulario de Consentimiento Informado.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

USO DE LA GLUTAMINA COMO AGENTE PROTECTOR EN LA MUCOSITIS ORAL Y LA RADIODERMITIS INDUCIDA POR RADIOTERAPIA Y/O QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.

Hospital Universitario Puerta del Mar, CÁDIZ

Dr. David López Vaquero

Servicio de Cirugía Maxilofacial, Teléfono 956-002188

Dra. Lucía Gutiérrez Bayard

Servicio de Oncología Radioterápica

Teléfono: 956-003002

Introducción

Se le invita a participar en un estudio que ha sido aprobado por el Comité Local de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Puerta del Mar.

Por favor, lea esta hoja informativa con atención. El Dr. David López o la Dra. Lucía Gutiérrez le aclararán las dudas que le puedan surgir.

Participación voluntaria

Su participación en este estudio es voluntaria y usted puede anular su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere su relación con el médico ni se produzca perjuicio en su tratamiento o en la atención que usted pueda necesitar.

¿Por qué queremos hacer este estudio?

Tal como su médico ya le ha informado, usted necesita realizar tratamiento con radioterapia o quimiorradioterapia. La radioterapia puede producir lesiones directas en la boca y efectos perjudiciales en su alimentación. Su efecto aparece tanto en las células tumorales como en las normales, sobre todo en aquellas de recambio rápido, como las del aparato digestivo y del sistema inmunológico (defensas).

La mucositis es la complicación más frecuentemente observada por la radioterapia. La mucositis se caracteriza por la aparición de enrojecimiento y aumento de la sensibilidad de la mucosa del interior de la boca. Suele presentarse a los 7 días del inicio de la radioterapia y disminuye a partir de las 2-3 semanas de finalizarla.

La sequedad de la boca predispone a la aparición de úlceras y fisuras, así como cambios en la flora oral (bacterias) que pueden producir caries e infecciones por hongos que a su vez, pueden producir mucositis.

Esta situación dificulta la correcta alimentación y puede producir desnutrición, aumentando las complicaciones de su enfermedad.

Actualmente no existe ningún tratamiento que impida la aparición de mucositis o que la cure una vez que se ha producido. Con nuestro estudio, esperamos demostrar que la glutamina mejora y alivia la mucositis asociada con la radioterapia.

Los cuidados y el tratamiento que se administran actualmente para el tratamiento de la mucositis se administran para aliviar los síntomas de la mucositis, como el dolor y la dificultad para alimentarse. Por ello, le administraremos medicamentos para aliviar su dolor y reducir la inflamación y si usted lo necesita. Le administraremos suplementos dietéticos.

Objetivo

El objetivo principal de este estudio es evaluar si una proteína llamada glutamina puede mejorar la mucositis secundaria al tratamiento de radioterapia y reducir su gravedad.

También queremos valorar su estado nutricional, la evolución de la mucositis y los problemas en su piel.

Participantes

Podrán participar en este estudio los pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, que presenten mucositis relacionada con la radioterapia o radio/quimioterapia.

Las mujeres en edad fértil deberán comprometerse a emplear métodos anticonceptivos eficaces para no quedar embarazadas durante el estudio. Si usted es mujer y no desea emplear métodos anticonceptivos no podrá participar en el estudio.

Tratamientos del estudio

Para comprobar que realmente la glutamina mejora la mucositis, comparemos el efecto de la glutamina con el de una sustancia inactiva, llamada placebo. Por lo tanto, en el estudio habrá dos grupos de pacientes:

Grupo A: un grupo de 25 pacientes que recibirá la glutamina y

Grupo B: otro grupo de 25 pacientes que recibirá el placebo.

Ni usted ni su médico sabrán cuál es el medicamento que usted recibirá, aunque si fuera necesario, su médico podría saberlo.

Ni usted ni su médico pueden elegir el grupo de tratamiento que le corresponde; será el azar el que decida el tratamiento que recibirá. Usted tiene un 50% de posibilidades de que le corresponda la glutamina o placebo.

Desarrollo del estudio

El estudio consiste en la administración del aminoácido glutamina durante un periodo de tiempo de 5,5 -7 semanas, mientras dure la radioterapia. El tratamiento consistirá en la toma de un sobre antes de las tres comidas principales (desayuno, comida y cena), todos los días durante las 6 semanas de estudio, la cual podrá tener 10g de glutamina o placebo (con un total de 30gr/día).

Es muy importante que se tome exactamente la cantidad prescrita al día puesto que es posible que no sea beneficiosa si se toma en mayores cantidades o, al revés, si se toma menos de lo recomendado, no produciendo el mismo efecto. Si no puede consumir la cantidad total prescrita, notifíquelo a su médico.

Cómo tomar el medicamento

Usted deberá disolver el contenido del sobre en algún líquido (agua o zumo) o alimento no sólido (por ejemplo, yogur) y tomarlo inmediatamente.

Visitas**Visita inicial**

El estudio tendrá una duración de 5,5-7 semanas. En la primera parte del estudio deberá visitar a su médico, quien le explicará el estudio y responderá a las dudas que pueda tener acerca de él. Si se confirma que usted cumple los criterios para participar (mucositis), y usted desea participar, usted deberá firmar este consentimiento informado y solo entonces podrá iniciar el estudio. Su participación es voluntaria. Si decide no participar en este estudio podrá hacerlo sin problemas. Es la visita inicial o de screening.

Una vez que usted confirme su participación en el estudio, se procederá a asignarle por un método de azar, que se realizará electrónicamente.

Figura 21. Documento de información al paciente.

oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador responsable del estudio, el Dr. David López.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal/collaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Si se publican los resultados del estudio, sus datos personales no serán publicados y su identidad permanecerá anónima.

Riesgos y molestias

Sobre la base de los datos disponibles, actualmente no prevemos que experimente efectos negativos causados por su participación en este proyecto, ya que no se han comunicado efectos adversos relacionados con la administración de la glutamina. Por el contrario, la adición de glutamina oral puede mejorar el índice terapéutico protegiendo al tejido sano y sensibilizando las células tumorales a la radioterapia. Si inesperadamente tuviera molestias que usted asocia al tratamiento, entonces puede ponerse en contacto con el médico que le trata. El médico responsable de este estudio es el Dr. López Vaquero del Hospital Universitario Puerta del Mar.

Debe saber usted que al realizar las extracciones de sangre para el estudio, al igual que ocurre en cualquier otra extracción de sangre, puede aparecer enrojecimiento, dolor, y en ocasiones un pequeño hematoma, transitorios y que desaparecen pronto y con facilidad. La extracción de sangre no le ocasionará ningún trastorno ni anemia.

Esperamos que la administración de glutamina pueda disminuir la incidencia y/o la severidad de mucositis, mejorando así su calidad de vida. Además, la información que se obtenga servirá para ampliar el conocimiento científico sobre el tratamiento de la mucositis asociada con la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, a pesar de eso, es posible que usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.

¿Qué ocurrirá si aparece información nueva?

En ocasiones durante el curso de un proyecto de investigación aparece información nueva acerca del tratamiento objeto de estudio. Si esto ocurre, el médico le informará y comentará con usted si desea continuar en el estudio. Si decide retirarse, se interrumpirá la toma de los productos y firmará en la hoja del consentimiento informado, con la fecha del día vigente, para formalizar su salida del estudio. Si decide continuar en el estudio, se le pedirá que firme un formulario de consentimiento actualizado.

Asimismo, cuando reciba información nueva, el médico puede considerar que es beneficioso para usted que se retire del estudio.

Compensación económica

Su participación en el estudio no supondrá ningún gasto para usted y todas las visitas coincidirán con sus sesiones o revisiones en la consulta de radioterapia.

El tratamiento con glutamina o con placebo se le suministrará de forma gratuita. Asimismo, dispondrá todo lo necesario para la continuación de su tratamiento.

Reciba un cordial saludo,

En nombre del equipo de proyecto

.....(Fecha)(Firma)

Se le extraerá una muestra de sangre para realizar una analítica general se le valorará nutricionalmente a través de:

- Valoración global subjetiva en donde obtendríamos los siguientes datos: hábitos alimentarios actuales en relación con sus hábitos alimentarios habituales, síntomas digestivos presentes en las últimas dos semanas, actividad física.
- Valoración para determinar su composición corporal actual (peso, talla, índice de masa corporal).
- Se le realizará una encuesta dietética en donde se recogerá información acerca de sus hábitos y frecuencia de consumo alimentario.
- Valoración del dolor según una escala visual analógica de 1 a 10, y un cuestionario de síntomas relacionados con su enfermedad.
- Se complementará con su evolución durante el tratamiento radioterápico: una valoración de su piel y mucosa oral.
- Se realizará una foto inicial del estado de su piel y mucosa oral
- Se le concertará la próxima visita.

Visita 1: Inicio de tratamiento

En la visita 1, que coincidirá con la primera sesión de radioterapia, se realizará una valoración de mucosas y piel.

Visita 2: tercera semana de tratamiento: -

Evaluación de los parámetros corporales

Se le preguntará por su tolerancia al tratamiento con glutamina

Se revisará el diario del paciente.

Se evaluará el dolor

Se evaluará el estado de su piel y mucosas y la aparición de otras complicaciones

Se le realizará un cuestionario de síntomas.

Se realizará una segunda FOTO.

Visita 3: cuarta semana de tratamiento:

Valoración de toxicidad en piel y mucosas.

Visita 4: sexta semana de tratamiento:

Se realizarán los mismos procedimientos que se realizaron en la visita inicial y se tomará la tercera FOTO.

Visita 5: Fin del tratamiento:

Valoración de toxicidad en piel y mucosas.

Visita 6: al mes de finalizar el tratamiento:

Se realizarán los mismos procedimientos que se realizaron en la visita inicial y se tomará la cuarta y última foto.

Visita 7: 6 meses tras finalizar el tratamiento.

Evaluación de toxicidades en piel y mucosas.

TAC de control de respuesta clínica si no se realizó en la anterior visita. La única prueba que se realizará de forma extraordinaria en este estudio es la realización de la fotografía. Todas las demás pruebas forman parte de la práctica médica habitual y se realizarán aunque usted decida no participar en este estudio.

Confidencialidad

Sus datos serán tratados con la más absoluta confidencialidad según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación,

Figura 21. Documento de información al paciente (cont.).

Finalmente, se les informó de la posibilidad de que sus historias clínicas podrán ser examinadas por las autoridades competentes y personas autorizadas, pero que la información personal se tratará de forma estrictamente confidencial y no estará disponible para el público. También se informó al paciente de que todos los datos del estudio serán publicados en un formato que garantice la confidencialidad del paciente. Todos los pacientes que iban a ser sometidos a tratamiento con radio/quimioterapia se adherían al protocolo de tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello que van a recibir radioterapia del Hospital Universitario Virgen del Mar de Cádiz (Anexo 10.1.).

5.6. RECURSOS NECESARIOS

5.6.1. RECURSOS HUMANOS

La canalización de la selección de la muestra a estudio implicó al personal encargado del ensayo (D. David López Vaquero y Dña. Lucía Gutiérrez Bayard), quienes además se encargaron de la supervisión de la prescripción del tratamiento médico (grupo control y placebo). El investigador principal del ensayo (D. David López Vaquero) realizó las mediciones y registro de los resultados en cada visita.

5.6.2. RECURSOS FÍSICOS

- Consultas de Oncología Radioterápica y de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz.
- Recursos materiales e instrumental propios de las Consultas.

5.7. METODOLOGÍA DE ESTUDIO

5.7.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SELECCIÓN

La metodología del estudio consistió, en primer lugar, en la cumplimentación de una historia clínica para determinar los criterios diagnósticos de inclusión del paciente

candidato o evaluación inicial o *screening*, que se realizó una semana antes de iniciar el tratamiento con radioterapia o radio-quimioterapia.

Se llevaron a cabo las siguientes acciones con todos los pacientes candidatos a participar en el estudio:

- Cumplimiento criterios de inclusión y exclusión.
- Explicación del estudio al paciente y firma del consentimiento informado de este.
- Valoración subjetiva global sobre estado nutricional.
 - A. Buen estado nutricional
 - B. Riesgo nutricional o malnutrición moderada
 - C. Malnutrición grave.
- Valoración antropométrica (peso, talla, índice de masa corporal).
 - ✓ Medición del dolor en ese momento (EVA) (figura 22):
 - ✓ Dolor leve (1-4): control con antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
 - ✓ Dolor moderado (5-8): precisa uso de opiáceos menores (codeína, tramadol, etc).
 - ✓ Dolor grave (9-10): opiáceos mayores (morfina, fentanilo, etc).
- Evaluación de dermatitis.
- Evaluación de mucositis.
- Analítica completa: (hematíes, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos(%total), linfocitos(%), GOT, GPT, LDH, fosfatasa alcalina, GGPT, urea, creatinina, glucemia, fósforo, calcio, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, prealbúmina, sodio, cloro, sideremia, cobre, magnesio.). De esta nosotros únicamente recogemos en el cuaderno de recogida de datos los leucocitos y proteínas totales.
- Toma de la primera fotografía.
- Entrega del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) al paciente.

La variable principal ha sido la evaluación del grado de mucositis oral y radiodermatitis a las 6 semanas de tratamiento. La evaluación objetiva del grado de mucositis y radiodermatitis fue realizada siempre por dos investigadores del equipo, siendo siempre uno de ellos, el investigador principal. En el caso donde hubo discrepancias en la evaluación de las fotografías, se aceptó la evaluación más grave o más alta.

EVALUACIÓN DEL DOLOR (Escala EVA):**- Dolor en la boca en reposo, al hablar o deglutir:**

Señale la intensidad del dolor en la siguiente EVA:

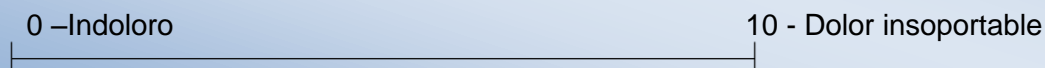


Figura 22. Escala Visual Analógica (EVA).

La valoración del grado de mucositis oral y radiodermatitis se llevó a cabo mediante la escala NCI-CTCAE v3.0, y la toma de registros mediante fotografías clínicas estandarizadas.

La escala para evaluar de forma objetiva la mucositis fue la NCI-CTCAE v3.0), que incluye datos objetivos de exploración y funcionales subjetivos del paciente. La puntuación de la escala está comprendida entre 0 a 4; es decir, desde la ausencia de síntomas hasta la necesidad de nutrición enteral o parenteral (figura 23).

EVALUACIÓN DE MUCOSITIS OBJETIVA

NCI CTCAE v3.0				
0	1	2	3	4
Sin cambios	Eritema	Mucositis parcheada pseudo-membranosa (parches <1.5 cm y no confluentes)	Mucositis confluyente pseudo-membranosa (parches confluentes >1.5 cm)	Necrosis, ulceración, hemorragia

FUNCIONAL

NCI CTC v3.0				
0	1	2	3	4
Sin cambios	Síntomas mínimos, que no interfieren, dieta normal	Sintomático, pero puede comer y tragar una dieta modificada.	Sintomático e incapaz de alimentarse e hidratarse adecuadamente por vía oral.	Síntomas relacionados con consecuencias potencialmente mortales.

Figura 23. Escala de la mucositis NCI-CTCAE v3.0 de datos objetivos de exploración y funcionales subjetivos.

La radiodermatitis fue valorada con la escala NCI-CTC v3.0 de 0 a 4, desde ausencia de signos y síntomas, pasando por descamación seca, posteriormente húmeda y ulceraciones (Figura 24).

EVALUACIÓN DE DERMATITIS.

NCI CTC v3.0				
0	1	2	3	4
Sin cambios	Eritema, descamación seca	Eritema, descamación húmeda parcheada edema moderado	Descamación húmeda confluyente > 1,5 cm	Necrosis, ulceración, hemorragia

Figura 24. Escala de la dermatitis NCI-CTCAE v3.0.

La toma de los registros de las fotografías fue realizada por el investigador principal durante todo el estudio de forma estandarizada y de acuerdo a la metodología del mismo (figuras 25-31).



Figura 25. Fotografías de Mucositis Grado 0.



Figura 26. Fotografías de Mucositis Grado 1.



Figura 27. Fotografías de Mucositis Grado 2.



Figura 28. Fotografías de Mucositis Grado 3.



Figura 29. Fotografías de Radiodermatitis Grado 0.



Figura 30. Fotografías de Radiodermatitis Grado 1.



Figura 31. Fotografías de Radiodermitis Grado 2.

5.7.2. METODOLOGÍA DE TRATAMIENTO EXPERIMENTAL Y CONTROL

A continuación, describimos la metodología de tratamiento del grupo experimental (glutamina) y del grupo control (placebo).

El estudio incluyó dos brazos de tratamiento:

- Grupo control (A): Maltodextrina (Placebo).
- Grupo experimental (B): Glutamina.

A. TRATAMIENTO DEL GRUPO EXPERIMENTAL.

Descripción y Manipulación de Glutamina NM®: (L-Glutamina).

- Formulación. Se trata de un módulo en polvo soluble de L-glutamina.
 - o La composición cualitativa y cuantitativa de La Glutamina NM es la siguiente: 10g contienen 9,97g de L-glutamina.
- Vía y modo de administración.
 - o Oral. Es un módulo soluble que puede disolverse en líquidos o alimentos.

B. TRATAMIENTO DEL GRUPO CONTROL.

Descripción y Manipulación de Maltodextrina (Placebo).

- Formulación. Se trata de una mezcla de glucosa, disacáridos y polisacáridos, obtenida de la hidrólisis parcial del almidón.

- Aspecto de ambos tratamientos.
 - o Polvo o gránulos blancos o casi blancos de sabor dulce solubles en agua. No existen grandes diferencias organolépticas entre un preparado y otro, que pudieran hacer a los pacientes diferenciar entre los dos tipos de tratamientos.
- Acondicionamiento y Etiquetado:
 - o Se suministraron cajas con 90 módulos de 10 gr (desayuno, comida y cena; de lunes a viernes durante 6 semanas). El etiquetado contenía únicamente un código, de manera que los pacientes no podían identificar el tratamiento que tomaron a partir del etiquetado.
- Almacenamiento y Manipulación. Este producto requería condiciones especiales de conservación.

C. TRATAMIENTO CONCOMITANTE Y MEDICACIÓN ANTERIOR

Los pacientes continuaron con sus medicaciones concomitantes según prescripción. Toda la medicación concomitante se registró en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD), incluyendo medicamentos sin prescripción. Además, se registró cualquier procedimiento diagnóstico, terapéutico o quirúrgico que se realizó durante el período de estudio, incluyendo la fecha, indicación, descripción y cualquier hallazgo clínico.

D. SUMINISTRO DE MEDICACIÓN DEL ESTUDIO.

La medicación del estudio (glutamina o maltodextrina) fue fabricada, etiquetada y proporcionada de forma gratuita por NUTRICIÓN MÉDICA S.L. y se depositó en el Servicio de Farmacia, que fue el responsable de dispensar la medicación a los pacientes incluidos en el estudio mediante una receta específica. La medicación fue identificada como “medicación de ensayo” y, por tanto, el etiquetado no fue el comercial.

E. DOSIS ADMINISTRADA DE L-GLUTAMINA.

Existe un amplio rango de dosis donde se observa un incremento y un mantenimiento de los beneficios estructurales y funcionales. Aunque los efectos máximos se

consiguen cuando la glutamina es aproximadamente el 33% de los aminoácidos administrados.

Teniendo en cuenta que la musculatura esquelética libera del 25-36% del nitrógeno aminoacídico en forma de glutamina en situaciones de estrés, se cree que la dosis óptima sería la que tuviera proporciones comparables de glutamina. Por ejemplo, si un paciente requiere 1,5 g/kg de proteínas podremos calcular que la dosis de glutamina estaría entre 0,3 a 0,5 g/kg/día. Es decir, en pacientes entre 50-70 kg se les debería proporcionar de 19 a 35 g del aminoácido. Por tanto, se aportaron tres módulos diarios de 10gr cada uno.

Con estas dosis se puede normalizar la función y estructura intestinal, el mantenimiento de la función inmunológica, la correcta síntesis de antioxidantes hepáticos (glutathione) y la síntesis de otros productos biosintéticos vitales.

5.7.3. INCUMPLIMIENTO DE CRITERIOS DE SELECCIÓN

Todos los pacientes cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Para evitar la inclusión de pacientes no elegibles, se consultó con el Investigador Principal cualquier duda o cuestión al respecto. Ante la posibilidad de que un paciente no cumpliera los criterios de elegibilidad y fuera incluido inadvertidamente en el estudio se instó a comunicar al Investigador Principal del estudio, y este valorara la continuidad del paciente en el estudio, evaluando los riesgos y beneficios para la paciente, garantizando su máxima seguridad. No se produjo ninguna violación del protocolo.

5.8. DESARROLLO DEL ESTUDIO

5.8.1. SECUENCIA DEL ESTUDIO

La secuencia del estudio se desarrolló de la siguiente manera (figura 32):

1. Periodo I, fase inicial. Tras la valoración inicial de los pacientes elegibles de ser incluidos en el estudio (Día 0), pasaron a la cita de Preinclusión, donde se

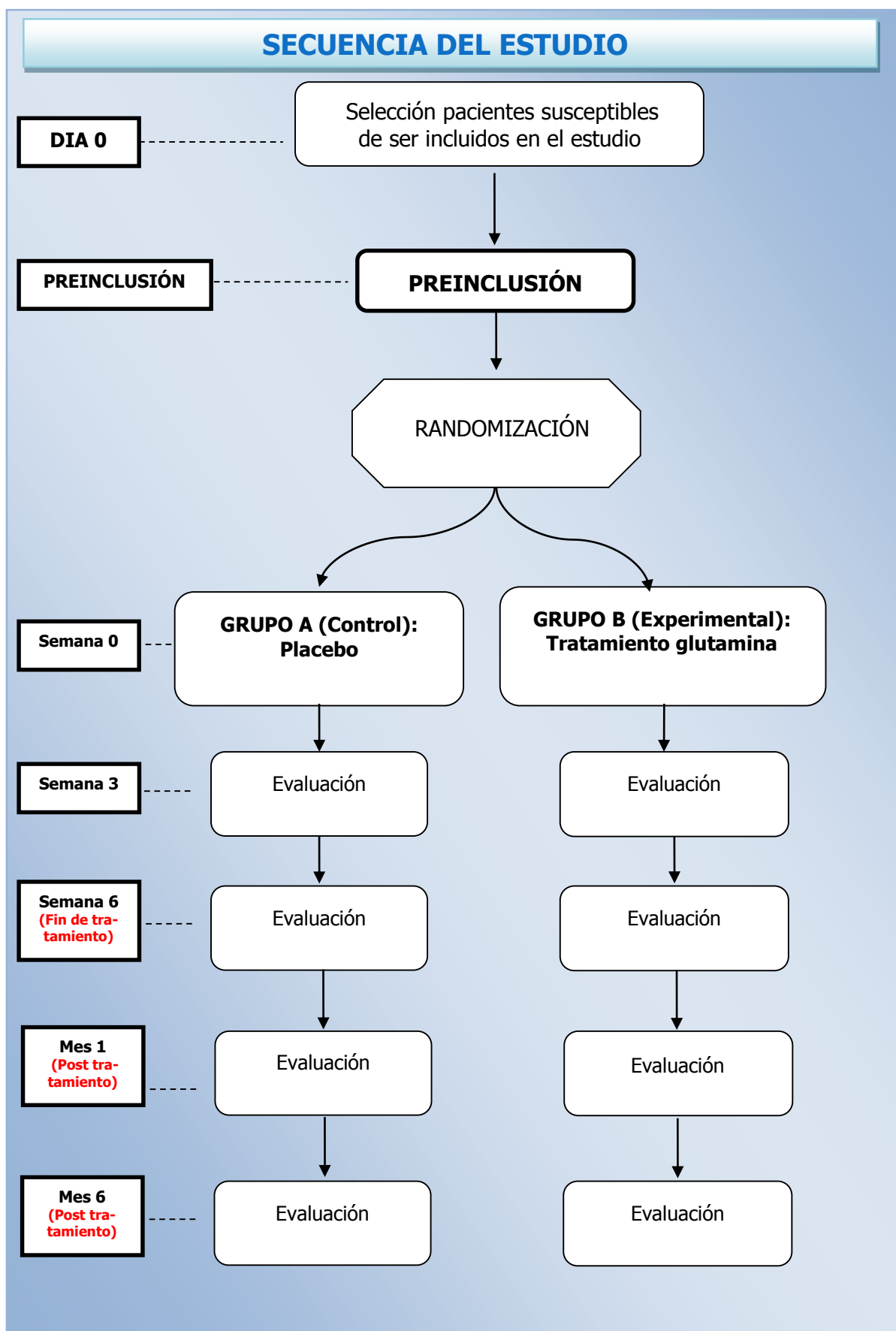


Figura 32. Secuencia del estudio.

seleccionaron definitivamente tras verificar los criterios diagnósticos del estudio. Aquellos que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos: A (Grupo control) y B (Grupo experimental) (randomización).

2. Periodo II, fase de tratamiento. Posteriormente, durante el tratamiento, todos los pacientes fueron evaluados a las 3 y 6 semanas en las que se recogieron los mismos datos tanto en el grupo A como en el B.

3. Periodo III, fase de seguimiento. Finalmente, los pacientes de ambos grupos acudieron a dos revisiones postratamiento al mes y a los 6 meses. Los datos fueron recogidos en cada visita por un mismo observador.

5.8.2. CALENDARIO Y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

a). VISITA DE PREINCLUSIÓN.

1. Evaluación inicial o screening. Una semana antes de iniciar el tratamiento con radioterapia o radioquimioterapia.

Se llevaron a cabo las siguientes acciones con todos los pacientes incluidos:

- Cumplimiento criterios de inclusión y exclusión.
- Explicación del estudio al paciente y firma del consentimiento informado de este.
- Valoración subjetiva global sobre estado nutricional.
 - A. Buen estado nutricional
 - B. Riesgo nutricional o malnutrición moderada
 - C. Malnutrición grave.
- Valoración antropométrica (peso, talla, índice de masa corporal).
- Medición del dolor en ese momento (EVA):
 - ✓ Dolor leve (1-4): control con antiinflamatorios no esteroideos (AINES).
 - ✓ Dolor moderado (5-8): precisa uso de opiáceos menores (codeína, tramadol, etc).
 - ✓ Dolor grave (9-10): opiáceos mayores (morfina, fentanilo, etc).

- Evaluación de dermatitis.
- Evaluación de mucositis.
- Analítica completa: (hematíes, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos(%total), linfocitos(%), GOT, GPT, LDH, fosfatasa alcalina, GGPT, urea, creatinina, glucemia, fósforo, calcio, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, prealbúmina, sodio, cloro, sideremia, cobre, magnesio.). De esta nosotros únicamente recogemos en el cuaderno de recogida de datos los leucocitos y proteínas totales.
- Toma de la primera fotografía.
- Entrega del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) al paciente.

b). RANDOMIZACIÓN.

Se realizó una aleatorización por bloques (5 bloques de 10 sujetos) mediante el software gratuito www.randomisation.com a uno de los dos grupos de tratamiento: L-glutamina o placebo (maltodextrina) en una proporción 1:1.

Los códigos de aleatorización fueron custodiados en la Unidad de Farmacología Clínica por la Dra. Mónica Saldaña, ajena al equipo investigador, que fue la única persona que tuvo acceso a los códigos en todo momento y la única autorizada a romper el ciego en caso de urgencia.

Los brazos de tratamiento fueron los siguientes:

- ✓ Grupo control (A): Los pacientes tomaron un módulo nutricional con Maltodextrina (placebo).
- ✓ Grupo experimental (B): Los pacientes tomaron un módulo nutricional con Glutamina.

c). VISITAS SUCESIVAS.

2. Visita 2. Inicio del tratamiento prescrito.

- Se realizó una valoración de mucosa y piel del paciente. En cada visita se recordó al paciente que tenía que anotar en una tabla, con una cruz, la toma de cada sobre de medicación de estudio.

3. Visita 3. Tercera semana de tratamiento.

- Evaluación de los parámetros antropométricos.
- Evaluación de tolerancia del paciente al tratamiento.
- Revisión del CRD.
- Valoración de mucositis funcional.
- Valoración del dolor y necesidad de analgesia (EVA).
- Valoración de otras posibles complicaciones.
- En esta visita se realizó la segunda fotografía.

4. Visita 4. Cuarta semana de tratamiento.

- Valoración de toxicidad en piel y mucosas.
- Recordatorio de completar el CRD.

5. Visita 5. Sexta semana de tratamiento.

- Valoración subjetiva global sobre el estado nutricional.
- Valoración antropométrica (peso, talla, índice de masa corporal).
- Valoración del dolor y necesidad de analgesia (EVA).
- Evaluación de mucositis funcional.
- Analítica completa: (hematíes, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos (%total), linfocitos (%), GOT, GPT, LDH, fosfatasa alcalina, GGPT, urea, creatinina, glucemia, fósforo, calcio, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, prealbúmina, sodio, cloro, sideremia, cobre, magnesio).

- En este momento se tomó la tercera fotografía a evaluar, que es la más importante, ya que del estado de la mucosa oral y piel del cuello en ese momento va a depender el resultado del objetivo primario.

6. Visita 6. Fin del tratamiento. Sólo en los casos en que el tratamiento dure más de 6 semanas.

- Valoración de toxicidad en piel y mucosas.
- Se recogió completo el CRD.

7. Visita 7. Al mes de finalizar el tratamiento.

- Valoración subjetiva global.
- Valoración antropométrica (peso, talla, índice de masa corporal).
- Valoración del dolor y necesidad de analgesia (EVA).
- Evaluación de mucositis funcional.
- Analítica completa: (hematíes, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos (%total), linfocitos (%), GOT, GPT, LDH, fosfatasa alcalina, GGPT, urea, creatinina, glucemia, fósforo, calcio, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, prealbúmina, sodio, cloro, sideremia, cobre, magnesio.).
- Se tomó la cuarta fotografía del estudio.
- TAC para evaluación de Respuesta al tratamiento.

8. Visita 8. A los 6 meses tras finalizar el tratamiento:

- Evaluación de toxicidades en piel y mucosas.
- Evaluación del TAC de control solicitado en la visita anterior.

5.9. EVALUACIONES DEL TRATAMIENTO

1.- Grado de mucositis y radiodermatitis en los grupos A y B:

- a. Fotografía inicial (1).
- b. Fotografía tres semanas (2).

- c. Fotografía seis semanas (3).
- d. Fotografía primer mes post-tratamiento (4).

La determinación exacta de la gravedad de la mucositis oral es un elemento esencial de este estudio, y por ello el investigador principal y uno de los examinadores de las fotografías, ampliamente formado, siguió una estrategia sistemática para la calificación de la mucositis oral.

2.- Otros resultados de importancia clínica:

- a) Dolor (escala visual EVA).
 - 1.- Inicial.
 - 2.- Tres semanas.
 - 3.- Seis semanas.
 - 4.- Al mes de finalizar el tratamiento.
- b) Pérdida de peso.
 - 1.- Peso inicial.
 - 2.- Peso a las tres semanas de tratamiento.
 - 3.- Peso a las seis semanas de inicio del tratamiento.
 - 4. - Al mes de finalizar el tratamiento.

c) Momento de aparición de la mucositis, tanto clínica objetiva como funcional.

Para ello, durante el seguimiento diario de los pacientes debido a su tratamiento de radioterapia, un investigador (la Dra. Gutiérrez Bayard) recogió este dato en cuanto se detectaba mucositis grado 1, en cualquiera de sus vertientes, para su posterior análisis. También se registró con qué dosis de radioterapia se alcanzó.

d) Efecto del tratamiento sobre el sistema inmunitario, mediante la medición del número de leucocitos totales.

- 1.- Leucocitos al inicio.
- 2.- Leucocitos a la sexta semana.
- 3.- Leucocitos al mes post tratamiento.

e) Efecto del tratamiento sobre la síntesis proteica, mediante el recuento de las proteínas totales.

- 1.- Proteínas totales al inicio.
- 2.- Proteínas totales a la sexta semana.
- 3.- Proteínas totales al mes post tratamiento.

f) Efecto del tratamiento sobre el tumor, evaluado a las seis semanas de tratamiento y a los seis meses después de la finalización del mismo. La evaluación será una de entre las siguientes tras opciones:

- 1.- Progresión. Clínica.
- 2.- Remisión parcial: TAC 6 meses.
- 3.-Remisión completa: TAC 6 meses.

5.10. REPASO DE LOS SUCESOS ADVERSOS Y DE RETIRADA DEL ESTUDIO

5.10.1. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD Y SUCESOS ADVERSOS

En cada visita fueron recogidos los sucesos adversos que hubieran podido producirse, si ese fue el caso. La seguridad y tolerancia de los tratamientos en estudio se cuantificó en función de la incidencia de acontecimientos adversos.

La evaluación de la seguridad se basó en la frecuencia de pacientes que presentaron al menos un acontecimiento adverso durante el ensayo y el porcentaje de suspensiones de tratamiento por intolerancia. En el Anexo 10.2. se recoge el formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida, y en el Anexo 10.3. la clasificación de intensidad de efectos adversos en adultos.

5.10.2. RETIRADA DEL ESTUDIO

De acuerdo con la Declaración de Helsinki (Anexo 10.4), los pacientes tenían derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo, pudiéndolo expresar personalmente o a través de su representante. Los criterios previstos para la retirada del estudio fueron:

1. Abandono de los pacientes. Todos los pacientes completarán el estudio dentro de los márgenes de seguridad y límites del consentimiento informado. Ningún paciente retirado del estudio será incluido más tarde. Si lo estima adecuado, el investigador podrá retirar a un paciente del estudio dando cuenta justificada.
2. Por criterios de eficacia. Cuando el paciente esté recibiendo el régimen de tratamiento estipulado en el ensayo y se presente un deterioro en su situación clínica que requiera iniciar otro tratamiento no permitido en este protocolo.
3. Por criterios de seguridad. Aparición de una patología grave que suponga un cambio en la situación clínica del paciente impidiendo que complete la totalidad de la fase de tratamiento activo.
4. Por incumplimiento o violación del protocolo. Cuando el paciente incumpla el tratamiento indicado en el protocolo y/o se modifique el régimen de tratamiento descrito o por cualquier otro motivo se considere que no se cumplen los requisitos exigidos en el mismo, por violación significativa del protocolo y/o incumplimiento de al menos uno de los criterios de exclusión del estudio. Los investigadores siguieron todos los protocolos diagnósticos y terapéuticos de atención al paciente con cáncer de cabeza y cuello en el Servicio Oncología Radioterápica y de Cirugía Oral y Maxilofacial, para todos los pacientes que abandonaron el estudio.

La interrupción prematura del estudio puede ocurrir por una decisión de las autoridades reguladoras, por un cambio en la opinión de los Comités Éticos de Investigación Clínica, por problemas de seguridad y/o del fármaco o por indicios de ineficacia. Los investigadores se reservaron el derecho a interrumpir el estudio en cualquier momento por motivos médicos y/o administrativos razonables.

Los criterios para la suspensión que se consideraron:

- Enfermedad subyacente que, a criterio del investigador, pueda afectar a las distintas evaluaciones de las distintas variables, y por tanto introducir sesgos en la realización del estudio.

- Toxicidad inaceptable (toxicidad que compromete la capacidad de continuar con los procedimientos específicos del Protocolo)
- Solicitud del sujeto.
- Embarazo.

5.10.3. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Se define como acontecimiento adverso todo acontecimiento no deseado que ocurra durante el estudio clínico, ya se trate de una enfermedad intercurrente o accidente, y altere el bienestar del enfermo. El término acontecimiento adverso no implica ninguna relación causal con el tratamiento del estudio. Todos los acontecimientos adversos, incluidas las enfermedades intercurrentes, deben ser notificados y documentados según se describe más adelante.

Los acontecimientos adversos fueron divididos en las categorías de graves y no graves, lo que determinaría el procedimiento a seguir para la notificación y documentación de los mismos.

1. Acontecimientos adversos graves. Se define como acontecimiento adverso grave:
 - ✓ Todo acontecimiento que cause la muerte o amenace la vida del enfermo.
 - ✓ Todo acontecimiento que provoque una discapacidad permanente.
 - ✓ Todo acontecimiento que requiera o prolongue la hospitalización.
 - ✓ Todo acontecimiento que suponga cáncer, anomalías congénitas o sea consecuencia de una sobredosis (administración de una dosis mayor de la estipulada).
 2. Acontecimientos adversos no graves.
 - ✓ Los acontecimientos adversos que no pertenezcan a ninguna de las categorías citadas anteriormente se calificarán como no graves.
- a). Clasificación de la gravedad. Con independencia de que el acontecimiento adverso sea clasificado como grave o no grave, su intensidad será evaluada como leve, moderada o severa de acuerdo con criterios exclusivamente médicos.
- ✓ Leve: No impide las actividades rutinarias

- ✓ Moderado: Interfiere las actividades rutinarias
- ✓ Severo: Imposibilita las actividades rutinarias.

Debe tenerse en cuenta que un acontecimiento adverso severo no necesariamente debe ser grave y que un acontecimiento adverso grave no siempre es, por definición, severo. Todos los acontecimientos adversos graves, con independencia de su severidad, se notificarán a las autoridades sanitarias nunca más tarde de 10 días laborables después de tener conocimiento del hecho.

b). Relación con el tratamiento. El investigador debe intentar explicar cada acontecimiento adverso y valorar su relación con el tratamiento de prueba (probable, posible, sin relación).

5.11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

5.11.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El objeto principal del estudio fue buscar una diferencia significativa en eficacia de la administración de Glutamina frente a placebo sobre la aparición de mucositis oral y radiodermatitis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello debida a su tratamiento, radioterapia o radioterapia y quimioterapia. El análisis principal del estudio se realizó al finalizar los 6 meses de seguimiento de todos los pacientes.

El tamaño muestral se calculó esperando como frecuencia del evento en estudio, es decir, la mucositis oral grado 3/4 en los pacientes que reciben la dosis radical de radioterapia (70 Gy) del 90-100% en los pacientes que reciben placebo, y del 75% en los pacientes que reciben glutamina. Por tanto el valor delta (δ) asumido es del 25%. El error α fue del 5% y la potencia del estudio 80%, asumiendo un 5% de pérdida de pacientes a lo largo de la duración del estudio. Con estos datos elegidos a priori, el número necesario de inclusiones en la muestra del estudio para obtener significación estadística fue de 50 pacientes (25 por grupo).

5.11.2. POBLACIÓN DEL ANÁLISIS

A) Poblaciones por intención de tratar:

El análisis principal se realizó en la población por intención de tratar, que se define como todos los sujetos han sido incluidos en el estudio que hayan recibido, al menos, una dosis de Glutamina NM®/placebo. Este análisis proporcionó estimaciones del efecto del tratamiento que reflejaron la práctica habitual con mayor veracidad.

B) Población por protocolo:

Esta población incluyó a todos los pacientes que finalizaron las 6 semanas de tratamiento sin desviaciones del protocolo.

C) Población de seguridad:

Esta población incluyó a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio.

5.11.3. CRITERIOS DE VALORACIÓN

a). VARIABLE PRINCIPAL DE EVALUACIÓN

La variable principal del estudio fue la evaluación del grado de mucositis oral y radiodermatitis a las 6 semanas de tratamiento.

b). VARIABLE SECUNDARIAS DE EVALUACIÓN

- ✓ Evaluación del dolor experimentado por los pacientes de los dos grupos, según la escala visual analógica (EVA); al inicio, a las tres, seis y al mes de finalizar el tratamiento.
- ✓ Evaluación de la pérdida de peso en parte debida a la mucositis oral por la dificultad para la alimentación oral en los dos grupos de pacientes comparando los dos tratamientos.

- ✓ Evaluación del momento de aparición de la mucositis oral, tanto clínica objetiva como funcional, comparando dicha variable en los dos grupos de tratamiento.
- ✓ Evaluación del efecto sobre el sistema inmunitario de la administración de la glutamina en los dos grupos del estudio, mediante el recuento de leucocitos totales en las analíticas realizadas al inicio, a la sexta semana y al mes post tratamiento.
- ✓ Evaluación de la glutamina sobre la síntesis proteica en los dos grupos de tratamiento, mediante la medición de las proteínas totales en las analíticas realizadas al inicio, a la sexta semana de tratamiento y al mes post tratamiento.
- ✓ Evaluación de la progresión clínica del tumor con la Radioterapia/Quimioterapia a las 6 semanas y 6 meses de inicio del tratamiento con exploración objetiva y realización de TAC Cervicofacial.

5.11.4. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 15.0 o posterior. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y con un nivel de significación del 0,05.

Las características basales de los grupos en estudio se compararon utilizando un análisis de varianza (ANOVA) para las variables continuas, proporcionándose la media, mediana, desviación típica y rango, y en caso de variables discretas se presentó la distribución de frecuencias absolutas y porcentajes. En los casos en que fue preciso, se calcularon los intervalos de confianza al 95%. Las variables discretas se compararon mediante el estadístico Chi-cuadrado.

En caso de abandono del paciente, se consideró como medida post-tratamiento la disponible en el momento del abandono. Cuando no se dispuso de valoración post-tratamiento como medida neutral, se derivó el valor basal hasta la semana 6 o el momento de abandono (en inglés, *Basal Observation Carried Forward*).

El principal plazo a estudiar en los resultados fue la semana 6 del estudio.

Se realizaron comparaciones entre los dos grupos de tratamiento, mediante un análisis de covarianza (ANCOVA).

Para el análisis de las variables secundarias se realizó un análisis descriptivo de acuerdo a la distribución de la variable.

Se proporcionó la media, mediana, desviación típica, mínimo, máximo y el intervalo de confianza (95%) para la media de la puntuación de la escala analógica visual (EVA).

La adherencia al tratamiento por parte de los pacientes del estudio, fue considerada por el equipo de investigadores adecuada, no habiendo tenido que retirar del estudio a ningún paciente, ya que el Investigador (D. David López Vaquero) comprobó que todos los pacientes trajeron al finalizar el estudio todos los sobres sin consumir de medicación que les sobraron, y los consumidos abiertos. Todos ellos consumieron más del 90% de lo previsto. Al igual que la mayoría de los ensayos clínicos con medicamento, se tomó el valor del 10%, por encima del cual, se valoraría la retirada del estudio por incumplimiento del tratamiento.

5.12. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

5.12.1. CONSIDERACIONES GENERALES

El estudio se realizó según el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. El estudio se presentó al CEIC del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz y se solicitó la correspondiente autorización a la AEMPS. El estudio se realizó a cabo en consonancia con los principios establecidos en la declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores y la legislación española vigente sobre ensayos clínicos. El estudio se realizó de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica/ICH (Anexos 10.1. a 10.4.).

Tal como establece la normativa española en materia de ensayos clínicos, se contrató una póliza de seguro para el estudio (Anexo 10.5.)

5.12.2. OBTENCION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Antes de realizar ningún procedimiento específico del estudio, se informó al paciente acerca de la naturaleza del tratamiento del estudio y se le facilitó la información pertinente sobre los objetivos buscados, los posibles beneficios y los posibles eventos adversos. Se explicaron al paciente los procedimientos a seguir y los posibles riesgos a los que podría estar expuesto.

El paciente leyó y firmó el documento de consentimiento informado que fue aprobado. Una vez firmado y fechado por el paciente y el investigador, se le facilitó al paciente una copia del consentimiento informado firmado. El paciente podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin que ello afecte a su tratamiento médico futuro.

6. RESULTADOS

Los resultados se expondrán estructurados en tres apartados:

1. Análisis descriptivo global de las características demográficas y factores clínicos de interés, es decir, según sexo, edad, consumo de hábitos tóxicos, tratamiento recibido para tratar su enfermedad, peso y dolor (EVA) a la sexta semana de tratamiento. El sexo, consumo de tabaco y alcohol y tratamientos recibidos se han considerado variables cualitativas o categóricas; el peso, dolor y edad como variables cuantitativas.
2. Análisis comparativo de las características demográficas y factores clínicos basales de ambos grupos, experimental y control para confirmar la homogeneidad de los mismos.
3. Análisis comparativo de las variables principal y secundarias.

6.1. POBLACIÓN DEL ANÁLISIS

Durante el periodo de tiempo comprendido entre el 12 de julio de 2010, fecha en que tuvo lugar la visita de inicio y el 14 de junio de 2012, se enrolaron 50 pacientes. En la figura 33 se representa el diagrama de flujo de pacientes del estudio..

A) **Población por intención de tratar**, definido como el conjunto de todos los sujetos que fueron incluidos en el estudio y que recibieron, al menos, una dosis de Glutamina NM®/placebo. El análisis principal se ha realizado en una población de 49 pacientes.

La paciente número 24 fue retirada prematuramente del estudio, ya que hubo que suspender el tratamiento propuesto para su enfermedad, y por tanto la medicación del estudio. Las únicas evaluaciones disponibles de esta paciente fueron las iniciales, es decir, las correspondientes a la semana 0 (tomó la medicación 4 días).

B) **Población por protocolo**. Esta población incluyó a todos los pacientes que finalizaron las 6 semanas de tratamiento sin desviaciones del protocolo (49 pacientes). El análisis por protocolo constó de 49 pacientes como tamaño muestral, comprobando

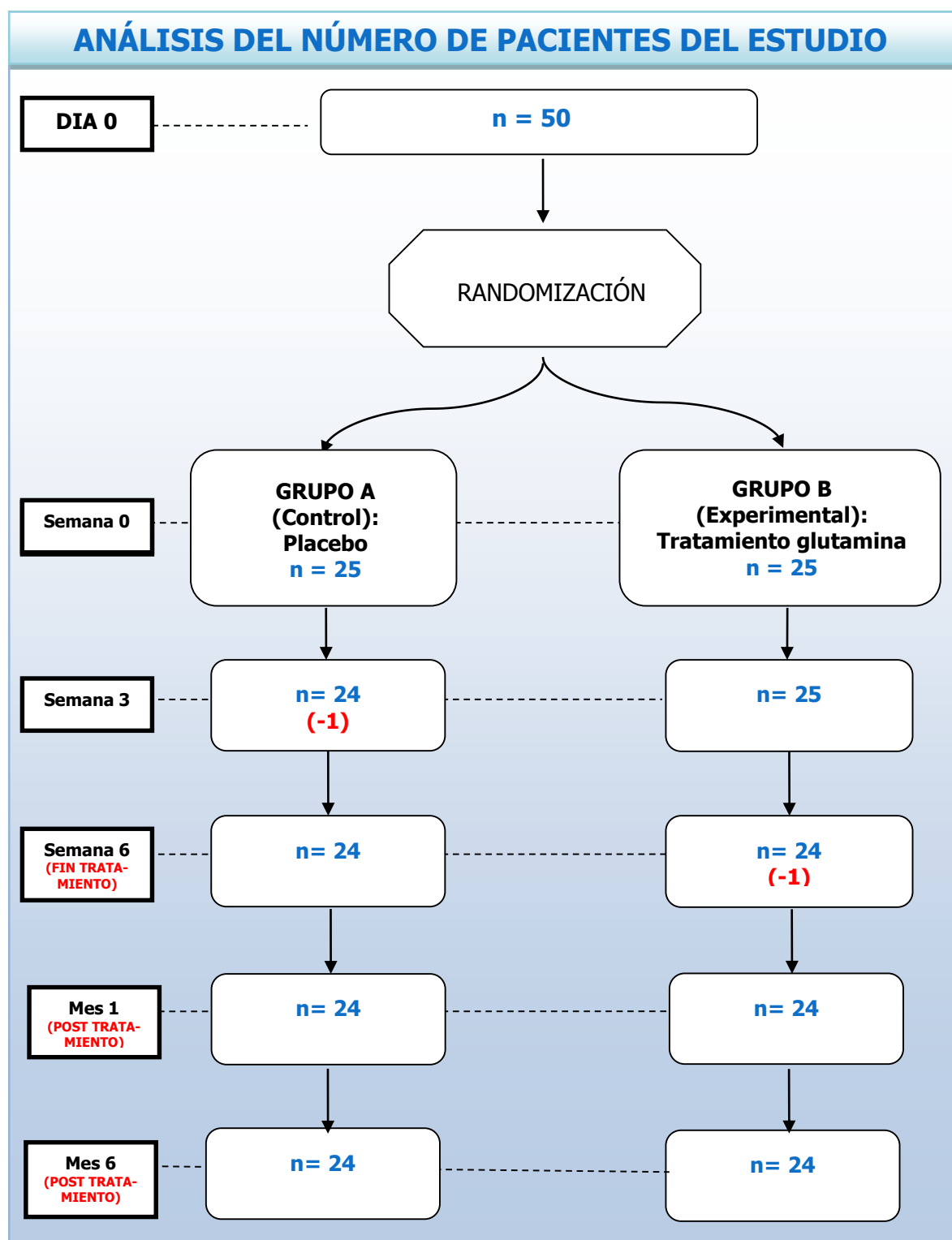


Figura 33. Diagrama STROBE de los pacientes del estudio.

que ello no afectaba a los resultados finales. El total de pacientes que completó el estudio fue de 48, puesto que el paciente número 18 abandonó al 1º mes post finalización del tratamiento, por lo que ha sido incluido para realizar los análisis estadísticos.

C) **Población de seguridad**, definida como el conjunto de todos los sujetos que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. Esta población fueron 50 pacientes, ya que la paciente que decidimos retirar del estudio, estuvo durante 4 días tomando la medicación.

6.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO SIMPLE

Las características demográficas recopiladas fueron la edad, el sexo y el peso. Los factores clínicos basales evaluados fueron el consumo de tabaco y alcohol, valoración de la escala de Karnosky /ECOG, la realización de cirugía previa, el tratamiento con radioterapia o quimio-radioterapia y la presencia de dolor al inicio del estudio evaluado por el paciente.

6.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS

A). SEXO

De los 49 pacientes incluidos en el estudio, 38 eran hombres y 11 mujeres, que en términos porcentuales representa el 78% y el 22%, respectivamente (figura 35). La ratio hombre/mujer fue 4,5.

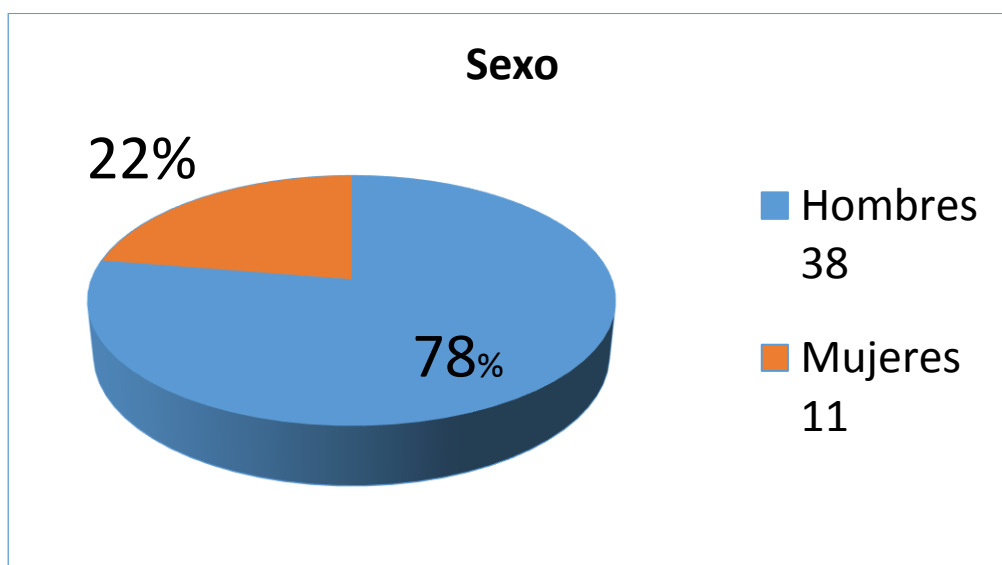


Figura 35. Población del estudio según sexo.

B). EDAD

La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 60,24 años y la mediana, de 60 (desviación típica 11,174). El rango de edad osciló entre los 32 y los 79 años. En la tabla 1 se detallan las variables demográficas de la población completa.

Nº EPACIENTE	EDAD	SEXO
1	51	M
2	60	H
3	61	H
4	69	H
5	49	M
6	64	H
7	71	H
8	61	H
9	66	H
10	56	H
11	76	H
12	48	H
13	32	H
14	72	H
15	57	H
16	75	H
17	76	H
18	74	H
19	74	H
20	79	H
21	41	H
22	51	H
23	78	M
24	81	M
25	49	M
26	72	H
27	62	H
28	69	M
29	55	H
30	49	M
31	46	H
32	50	H
33	75	M
34	54	M
35	58	M
36	49	H
37	52	M
38	64	M
39	57	H
40	57	H
41	52	M
42	39	H
43	65	H
44	63	H

45	76	H
46	56	H
47	63	H
48	58	H
49	67	H
50	54	H

Tabla 1. En esta tabla se recogen los datos que hacen referencia a la edad y sexo previo al tratamiento de la enfermedad. H: hombre; M: mujer.

C). PESO

En la siguiente tabla (tabla 2) exponemos los datos recogidos en cuanto al peso en todos los momentos del estudio en que son recogidos para analizarlos después, medidos en kilogramos.

La media del peso al inicio del estudio se situó en 72,61 kg y la mediana en 74,80 kg (desviación típica=13,2240). El rango del peso osciló entre los 37,6 y los 102,8 kg, que se correspondieron a una paciente y a un paciente varón respectivamente. La media y la mediana fueron muy similares y se acercan. A las 3 y 6 semanas, el peso se redujo a 71,82 kg y 69,66 kg respectivamente.

Nº PACIENTE	PESO INICIO	PESO 3ªSEM	PESO 6ºSEM
1	57	55	44,9
2	80	78	77,7
3	96	95,4	91,7
4	67	67	57,8
5	68	68,5	68
6	52,6	53	49
7	72,1	72	70
8	65	67	63,3
9	55,6	55	54,8
10	61,8	61	61
11	73	71,2	70,8
12	53,5	53,6	53,2
13	67,4	63,5	62
14	79	80,9	80,6
15	77,4	75,7	75,7
16	56	56	56,5
17	91	91	89
18	66,8	62,6	62,7
19	63,8	62	64,8
20	66,1	68	63,7
21	83	83	82,8
22	74,8	74,6	72,8

23	76,1	74,8	73,7
24	58,2		
25	76,4	72,4	70,2
26	62,1	66,9	66,9
27	61,2	61,9	61,2
28	77,8	76,6	75,7
29	87,5	82	85,3
30	37,6	40	39,1
31	76,4	76,1	73,5
32	93,3	93,6	93,8
33	67	65,5	65,5
34	91,9	88,2	84,6
35	76,2	70	65,7
36	78,4	78,3	78
37	62	62,3	58,5
38	71,9	70	68,1
39	79,6	75	63,2
40	65,4	63,6	62,8
41	50,3	54,3	52,3
42	85,2	86	80,2
43	75,3	73,3	65,5
44	76	73,5	71
45	95	94,6	96,4
46	82,3	85,8	84,4
47	83,7	83	78,1
48	84	83	77,6
49	102,8	97,4	92,2
50	70	71	68,8
media	72,61	71,82	69,66

Tabla 2. Datos recogidos del peso de los pacientes del estudio en el inicio, en la tercera y en la sexta semana.

6.2.2. VARIABLES CLÍNICAS BASALES

A). TABACO

Con respecto al consumo de tabaco, el 27% de los pacientes incluidos en el estudio (n=13) no había fumado nunca; el 73% (n=36) restante de los pacientes eran fumadores activos (n=26) o lo habían sido en algún momento (n=10).

De los 26 fumadores activos, el 50% fumaba entre 20 y 40 cigarrillos diarios (consumo moderado CM), casi un 25% era gran fumador (más de 40 cigarrillos diarios, consumo excesivo CE) y otro 25% aproximadamente consumía menos de 20 cigarrillos diarios

(consumo reducido CR). Podemos ver en la Tabla 1, la distribución completa en la población del estudio según esta variable, y de forma gráfica en la figura 36.

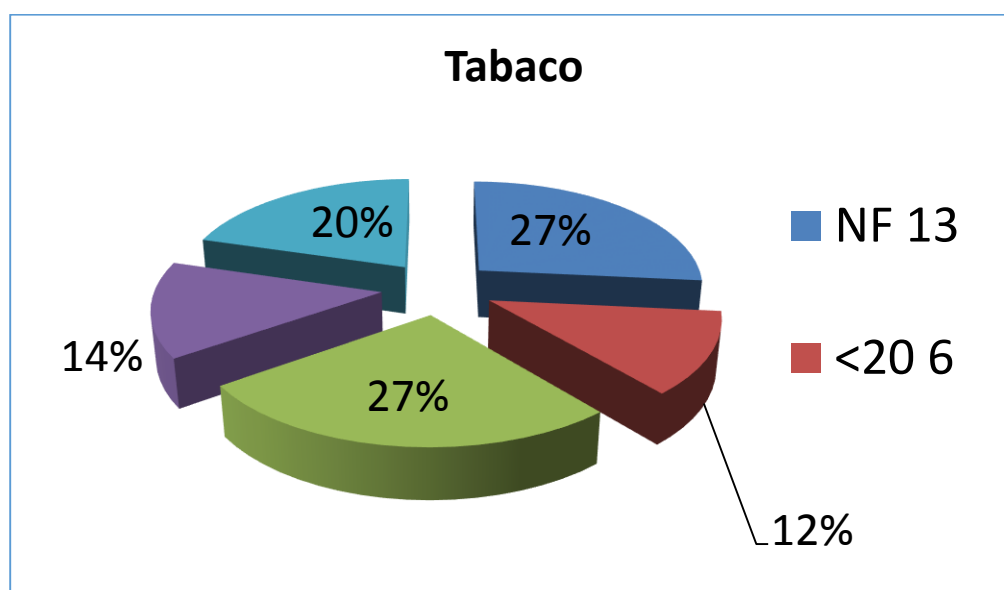


Figura 36. Distribución según consumo de tabaco. NF: no fumador

B). ALCOHOL

En cuanto al consumo de alcohol, el 43% de los pacientes ($n=21$) no había consumido alcohol, es decir, eran abstemios. Del 57% restante ($n=28$), el 10% no consumía alcohol en el momento de su inclusión en el estudio, aunque lo habían consumido en algún momento de sus vida (ex bebedores) y el 37% continuaba consumiendo alcohol en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Esto queda recogido gráficamente en la figura 37. Hay que decir, que no se llevó a cabo una cuantificación de la cantidad de alcohol consumida por los pacientes, dada la dificultad que se plantea ante la realización de dicha cuestión ante los pacientes por estar tan extendido como hábito social. Esto puede suponer una limitación del estudio para analizar algunas cuestiones relacionadas con el consumo de alcohol.

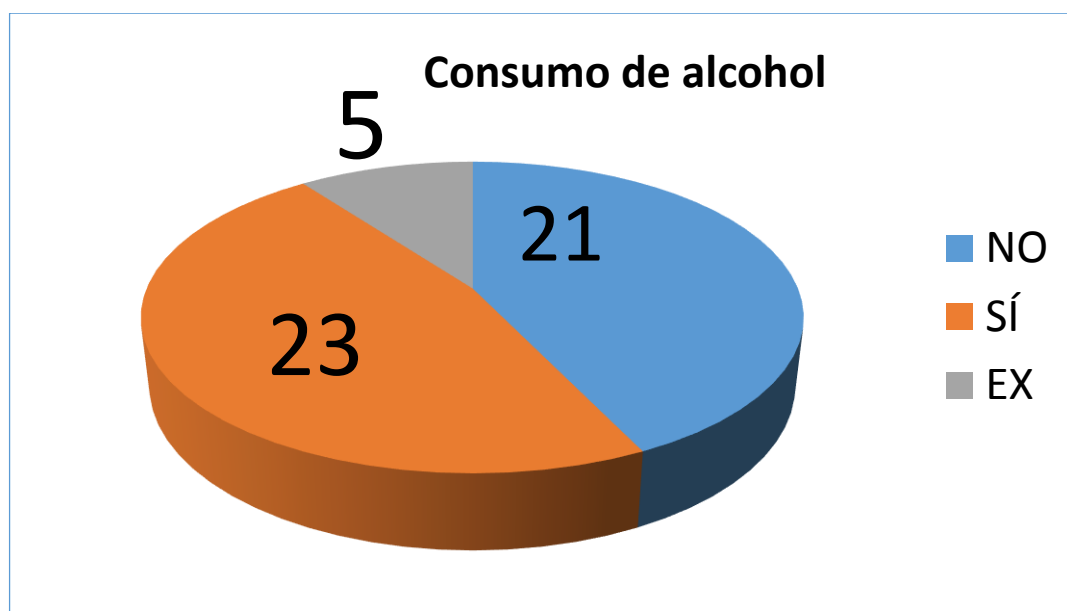


Figura 37. Distribución en la población de la variable consumo de alcohol.

C). ESCALA DE KARNOFSKY Y ECOG

En relación a la valoración de la escala funcional de Karnofsky y ECOG todos los pacientes se clasificaron como Karnofsky del 100% y ECOG 0, es decir, pacientes con plena capacidad para poder realizar actividades cotidianas, exceptuando la paciente número 24 que se catalogó con un Karnofsky del 70% y ECOG 1, porque era incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo. Esta fue la paciente que se retiró del estudio. En la tabla 3 se detallan las variables demográficas de la población completa.

Nº EPACIENTE	TABACO	ALCOHOL	EK/ECOG
1	SI (CE)	NO	100/0
2	SI (CE)	SI	100/0
3	EXF	EXB	100/0
4	EXF	EXB	100/0
5	NO	NO	100/0
6	SI (CM)	NO	100/0
7	SI (CR)	SI	100/0
8	SI (CR)	NO	100/0
9	SI (CR)	SI	100/0
10	SI (CE)	NO	100/0
11	EXF	NO	100/0
12	SI (CM)	SI	100/0
13	SI (CM)	SI	100/0
14	EXF	NO	100/0
15	NO	NO	100/0

16	EXF	NO	100/0
17	NO	NO	100/0
18	NO	NO	100/0
19	SI (CM)	SI	100/0
20	SI (CM)	SI	100/0
21	EXF	SI	100/0
22	SI (CM)	SI	100/0
23	NO	NO	100/0
24	NO	NO	70/1
25	NO	NO	100/0
26	SI (CM)	SI	100/0
27	SI (CE)	SI	100/0
28	SI (CR)	NO	100/0
29	SI (CM)	EXB	100/0
30	SI (CM)	EXB	100/0
31	NO	SI	100/0
32	SI (CE)	SI	100/0
33	NO	NO	100/0
34	SI (CE)	SI	100/0
35	NO	SI	100/0
36	EXF	SI	100/0
37	NO	NO	100/0
38	NO	NO	100/0
39	SI (CM)	NO	100/0
40	SI (CR)	SI	100/0
41	SI (CE)	SI	100/0
42	EXF	NO	100/0
43	EXF	EXB	100/0
44	SI (CR)	SI	100/0
45	EXF	NO	100/0
46	SI (CM)	SI	100/0
47	SI (CM)	SI	100/0
48	NO	NO	100/0
49	EXF	SI	100/0
50	SI (CM)	SI	100/0

Tabla 3. En esta tabla se recogen los datos que hacen referencia al consumo de hábitos tóxicos y estado basal previo al tratamiento de la enfermedad. Tabaco:CM: consumo moderado; CE: consumo excesivo; CR: consumo reducido. Alcohol: exbebedor.

D). DATOS TUMORALES

En las siguientes figuras (38 y 39) también podemos observar la distribución de la localización de los tumores de los pacientes de nuestra muestra y su anatomía patológica. La localización más frecuente fue en la laringe (14 casos, 28%) y el tipo histológico más frecuente el carcinoma epidermoide en 43 casos (86%).

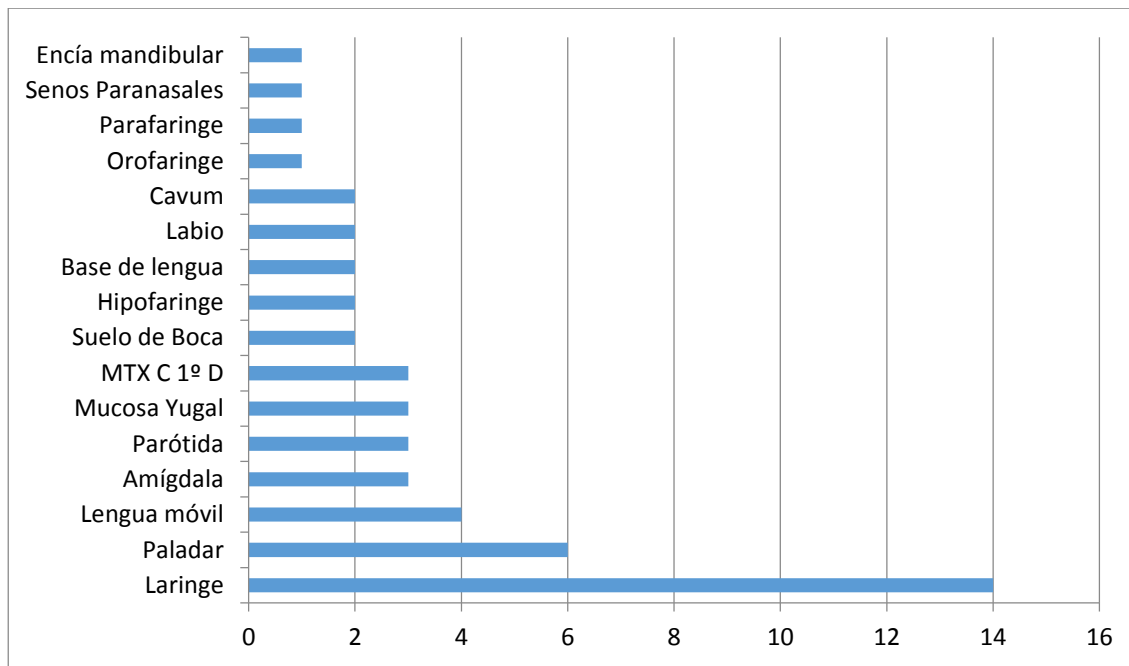


Figura 38. Distribución del total de la muestra según localización anatómica del tumor de cabeza y cuello.

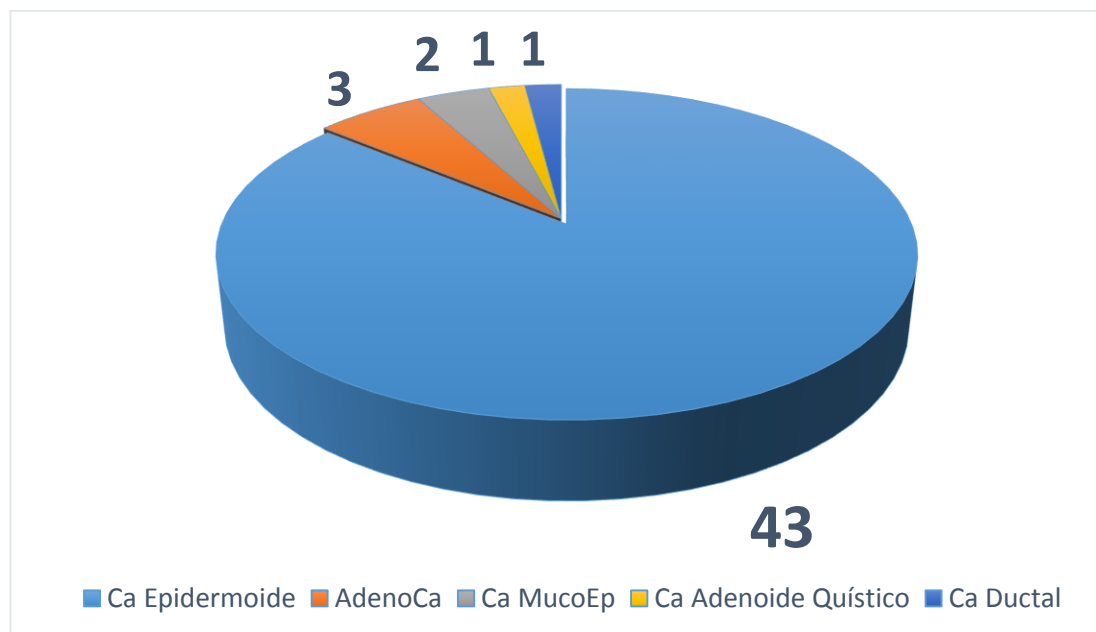


Figura 39. Distribución de la muestra según anatomía patológica.

E). DATOS TERAPEUTICOS

CIRUGÍA

Del total de la muestra, el 63% de los pacientes (n=31) había sido sometido a cirugía previa al tratamiento complementario adyuvante. Por el contrario, el restante 37%

(n=18) no se sometió a cirugía sino que recibió tratamiento combinado de quimio-radioterapia concomitante. Estos datos se pueden observar en la figura 40.

- a) con intención radical
- b) por la concurrencia de criterios de inoperabilidad
- c) por intención de preservación de órgano.

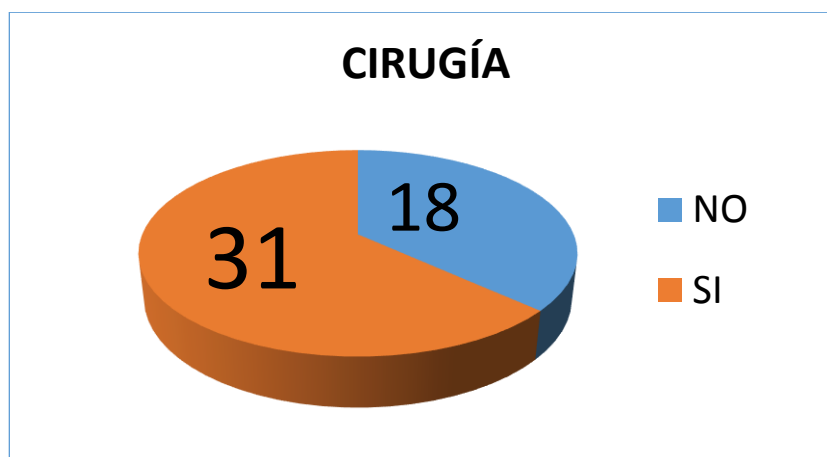


Figura 40. Distribución según recibieron cirugía o no previa a la RT o RT/QT.

RADIOTERAPIA

El 45% de los pacientes (n=22) recibió radioterapia y el restante 55% (n=27) recibió quimio-radioterapia concomitante como parte del tratamiento del cáncer en estudio. Las gráficas que a continuación se exponen (figura 41 y 42) son complementarias.

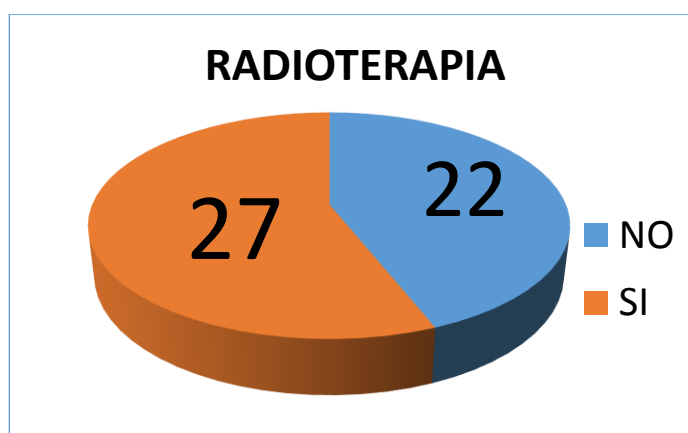


Figura 41. Distribución en la población del estudio según recibieron Radioterapia exclusivamente o no.

RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE

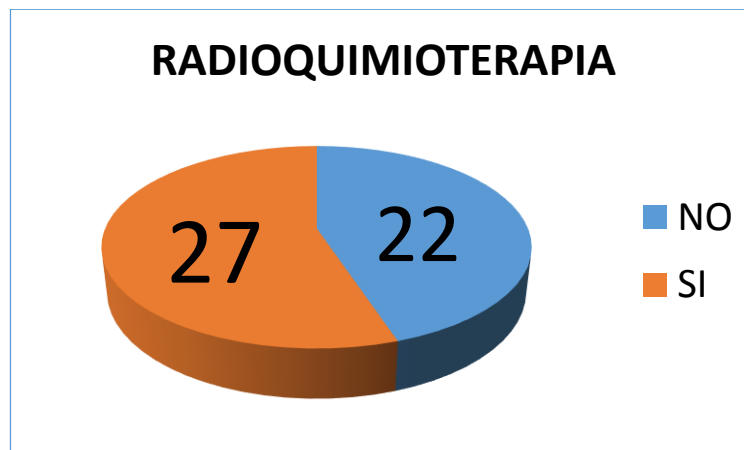


Figura 42. Distribución en la población a estudio según recibieron RT/QT concomitante.

Los tratamientos de quimioterapia fueron los siguientes:

- Protocolo de tratamiento de CDDP (Cisplatino): 100 mg/m² /21 días
- Protocolo de tratamiento con CTX (Cetuximab): 400 mg/m² /semana
- Protocolo de quimioterapia de inducción (TPF):
 - Docetaxel 75mg/m² día 1
 - Cisplatino 75mg/m² día 1
 - Fluoruracilo 750mg/m² día en infusión continua de 24h cada día, durante 5 días.

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

Del total de los 49 pacientes analizados, tan sólo 5 (10%) recibieron quimioterapia de inducción o neoadyuvante. Podemos observarlo en la figura 43.

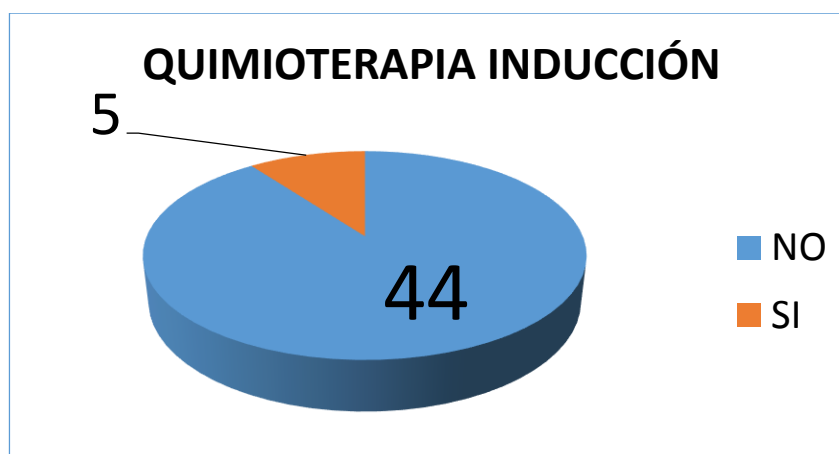


Figura 43. Distribución de la población del estudio según recibieron QT de inducción.

Se representa a continuación la tabla 4, en la que vemos la distribución del total de la muestra según localización, estadio al diagnóstico y tratamiento recibido.

	LOCALIZACIÓN	ESTADIO	TRATAMIENTO
1	Ca ep suelo de boca	T2N2M0 IV	CX + RT/QT (CDDP + 66)
2	MTX ca ep 1º desc.	TxN3M0 IV	RT/QT (CDDP + 70)
3	Ca ep amígdala	T2N0M0 II	I (TPFx3) +RT/QT (CDDP/70)
4	Ca ep orofaringe	T3N0M0 III	RT/QT (CTX/70)
5	Ca mucoep parótida	T2N0M0 II	CX + RT (70)
6	Ca ep hipofaringe	T3N1M0 IV	RT/QT (CDDP + 70)
7	Ca ep base de lengua	T3N1M0 IV	I (TPFx3) +RT/QT (CDDP/70)
8	Adca gl saliv parafaringe	T4N0M0 IV	CX + RT/QT (CDDP + 70)
9	Ca ep suelo de boca	T2N0M0 II	CX + RT (70)
10	Ca ep laringe	T4N1M0 IV	CX + RT (70)
11	Ca ep labio	T3N1M0 IV	CX + RT (70)
12	MTX ca ep 1º desc	TxN2M0 IV	CX + RT (70)
13	Ca ep cavum	T2N2bM0 IV	RT/QT (CDDP + 70)
14	Adenoca etmoides	T4N0M0 IV	CX + RT (70)
15	Ca ep lengua	T4N0M0 IV	CX + RT (70)
16	Ca ep Laringe	T3N1M0 IV	CX + RT (70)
17	Adenoca gl saliv paladar	T4N0M0 IV	CX + RT (70)
18	Ca ep mucosa yugal	T4N0M0 IV	CX + RT/QT (CDDP + 66)
19	Ca ep laringe	T3N1M0 IV	CX + RT/QT (CTX/70)
20	Ca ep mucosa yugal	T4N1M0 IV	CX + RT (70)
21	Ca ep mucosa yugal	T4N2bM0 IV	CX + RT/QT (CDDP + 66)
22	Ca ep amígdala	T2N0M0 II	CX + RT/QT (CDDP + 66)
23	Ca ad quístico parótida	T2N2M0 IV	CX + RT (70)
24	Ca ep encía mandibular	T4N0M0 IV	
25	Ca ep paladar blando	T2N0M0 II	CX + RT (70)
26	Ca ep laringe	T3N0M0 III	CX + RT (70)
27	Ca ep laringe	T4N1M0 IV	CX + RT (70)
28	Ca ep laringe	T3N0M0 III	I (TPFx3) +RT/QT (CDDP/70)
29	Ca ep Bas de lengua	T3N0M0 III	RT/QT (CDDP + 70)
30	Ca ep paladar	T3N2cM0 IV	RT/QT (CDDP + 70)
31	Ca ep cavum	T2N2cM0 IV	RT/QT (CDDP + 70)
32	Ca ep laringe	T2N0M0 II	RT (70)
33	Ca ep lengua	T3N0M0 III	CX + RT (70)
34	Ca ep paladar blando	T2N0M0 II	CX + RT (70)
35	Ca mucoep paladar duro	T2N0M0 II	CX + RT/QT (CDDP + 70)
36	Ca ep labio	T1N3M0 IV	CX + RT (70)
37	Ca ep paladar	T2N2bM0 IV	CX + RT (70)
38	Ca ep lengua	T1N2M0 III	CX + RT (70)
39	Ca ep laringe	T3N0M0 III	RT/QT (CDDP + 70)
40	Ca ep laringe	T4N0M0 IV	I (TPFx3) +RT/QT (CDDP/70)
41	Ca ep amígdala	T2N0M0 II	RT/QT (CDDP + 70)
42	Ca ep lengua	T4N1M0 IV	RT/QT (CDDP + 70)
43	Ca ep hipofaringe	T3N1M0 IV	RT/QT (CTX/70)
44	Mtx ca ap 1º desc	TxN2aM0 III	CX + RT (70)
45	Ca ep laringe	T3N0M0 III	CX + RT (70)
46	Ca ep laringe	T3N0M0 III	CX + RT (70)
47	Ca ep laringe	T3N0M0 III	CX + RT (70)

48	Ca ductal parótida	T3N0M0 III	CX + RT/QT (CDDP + 70)
49	Ca ep laringe	T2N2bM0 IV	RT/QT (CTX/70)
50	Ca ep laringe	T3N2cM0 IV	I (TPFx3) +RT/QT (CDDP/70)

Tabla 4. Distribución de las localizaciones del cáncer de cabeza y cuello en los pacientes de la población del estudio, su estadio y el tratamiento que recibieron. CX: cirugía. RT: radioterapia.

QT: quimioterapia. CDDP: protocolo de tratamiento de Cisplatino. CTX: protocolo de tratamiento con Cetuximab. TPF: protocolo de quimioterapia de inducción.

E) DOLOR (EVA)

A continuación, en la tabla 5 exponemos los datos recogidos para el análisis del dolor, al inicio, a la tercera semana y a la sexta semana, en términos de escala EVA.

PACIENTE Nº	EVA INICIO	EVA 3ªSEM	EVA 6ªSEM
1	0	0	1
2	3	2	1
3	0	2	0
4	2	0	2
5	0	0	2
6	0	0	0
7	0	0	2
8	0	0	0
9	0	3	2
10	0	0	0
11	0	0	0
12	0	0	2
13	0	0	0
14	0	1	0
15	0	2	2
16	0	2	2
17	0	4	2
18	0	0	0
19	2	3	1
20	0	5	4
21	0	0	1
22	0	3	1
23	0	0	2
24			
25	3	6	7
26	0	2	0
27	0	0	0
28	0	0	2
29	7	4	1
30	0	4	0
31	0	0	1
32	0	0	0
33	0	3	5
34	0	8	4
35	0	6	2

36	0	3	3
37	0	0	2
38	0	8	5
39	0	5	7
40	0	2	3
41	0	8	8
42	2	3	7
43	0	0	1
44	0	6	4
45	0	0	2
46	0	0	0
47	2	2	0
48	2	1	4
49	3	5	3
50	0	3	7
MEDIA	0,53	2,16	2,14

Tabla 5. Datos recogidos de los pacientes del estudio del dolor (EVA), al inicio, a la tercera y sexta semana de tratamiento.

En cuanto a la evaluación del dolor al inicio del estudio percibida por el paciente y determinada mediante EVA, la media de la puntuación para el dolor se situó en 0,53 puntos. La mediana fue de 0 puntos (desviación típica=1,309). El rango de las puntuaciones de dolor en la línea basal fue muy amplio, oscilando entre 0 y 7 puntos en la EVA. La media de dolor a las 3 y 6 semanas fue de 2,16 y 2,14 respectivamente.

6.3. ANÁLISIS COMPARATIVO DE HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS

Se compararon todas las características demográficas y factores clínicos de ambos grupos de tratamiento (Grupo Control A que recibió placebo y Grupo Experimental B que recibió glutamina), verificando en primer lugar la igualdad de varianzas mediante la prueba de Levene para las variables cuantitativas y aplicando la χ^2 para las variables cualitativas.

6.3.1. EDAD

No se constataron diferencias estadísticas en cuanto a la edad entre los dos grupos de tratamiento. La media de edad de ambos grupos de tratamiento fue de 61,54 años

para el grupo control y de 59,00 años para el grupo que recibió glutamina. Lo podemos observar en la tabla 6.

GRUPO	N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
A	24	61,54	11,773	2,403
B	25	59,00	10,658	2,132

Tabla 6. Estadísticos de cada grupo de tratamiento según edad (cuantitativo).

Se aplicó la Prueba de Levene para la igualdad de varianzas en las dos muestras independientes, que determinó la ausencia de diferencias entre las varianzas de las muestras ($p=0,878$). Lo vemos en la tabla 7.

	Prueba de Levene para igualdad de Varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			
	F	Sig.	t	gl	Sig (bilateral)	Dif. De medias
Se han asumido varianzas iguales	0,24	0,878	0,793	47	0,432	2,542
No se han asumido varianzas iguales			0,791	46,088	0,433	2,542

Tabla 7. Prueba de Muestras Independientes.

Una vez confirmada la igualdad de las varianzas, se aplicó la Prueba T para la igualdad de las medias que demostró la ausencia de diferencias entre las medias de edad de los grupos de tratamiento ($p= 0,432$).

6.3.2. SEXO

La distribución por sexos entre ambos grupos resultó equilibrada y no hubo diferencias entre los grupos ($X^2= 0,496$). Se incluyeron 20 varones (83,3%%) en el grupo control y 18 (72%) en el grupo experimental y 4 mujeres en el grupo de control y 7 mujeres en el grupo experimental (16,7% y 28%, respectivamente). Estos valores se representan en la tabla 8 y figura 43.

			SEXO		TOTAL
			H	M	
GRUPO A	Recuento		20	4	24
	% GRUPO		83,3	16,7	100
	% SEXO		52,6	36,4	49,0
GRUPO B	Recuento		18	7	25
	% GRUPO		72,0	28,0	100
	% SEXO		47,4	63,6	51
TOTAL	Recuento		38	11	49
	% GRUPO		77,6	22,4	100
	% SEXO		100	100	100

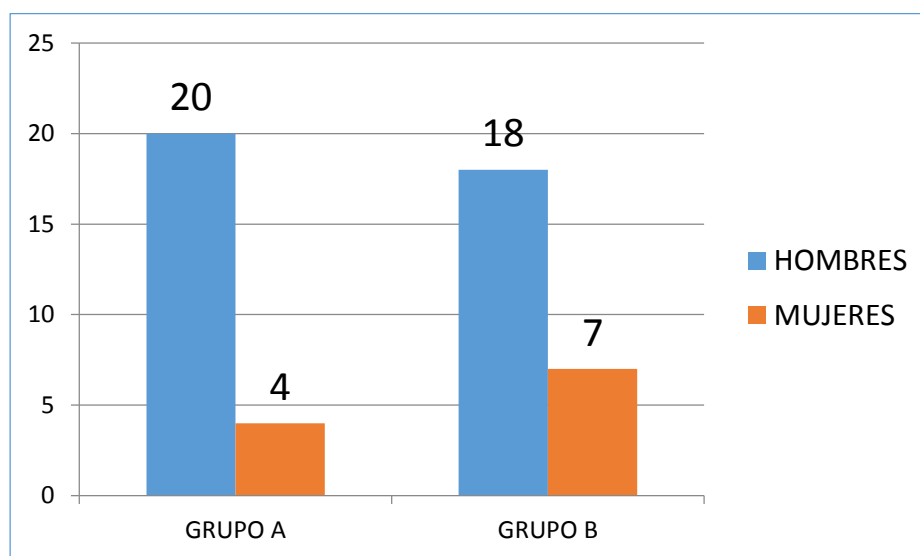
Tabla 8. **Tabla de contingencia.**

Figura 43. Distribución según sexo en los dos grupos de tratamiento de forma homogénea.

6.3.3. HÁBITO TABÁQUICO

De forma similar, existió una distribución equilibrada con respecto al hábito tabáquico entre ambos grupos de tratamiento. Se incluyeron 6 pacientes no fumadores en el grupo control y 7 en el grupo de glutamina, 6 fumadores moderados en el grupo control y 7 en el grupo de glutamina y 5 ex fumadores (en cada grupo).

Únicamente se observó una diferencia numérica entre los grupos en cuanto al número de fumadores de menos de 20 cigarrillos al día (5 pacientes en el grupo placebo y 1 en el grupo de glutamina) y con los grandes fumadores (con 2 pacientes en el grupo A y 5 en el grupo B). Todos estos datos los vemos gráficamente en la figura 44.

No obstante, estas diferencias no alcanzaron significación estadística cuando se aplicó el test de χ^2 ($p=0,358$), por lo que podemos afirmar que los grupos resultaron homogéneos en cuanto al hábito tabáquico.

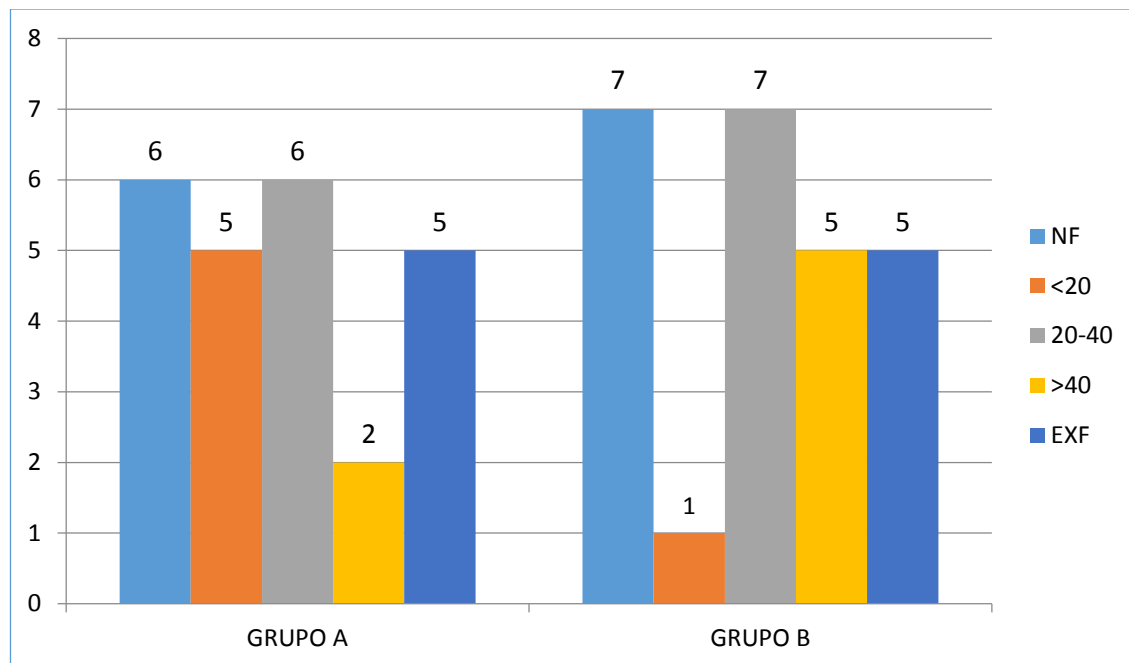


Figura 44. Distribución homogénea de la variable consumo de tabaco en los dos grupos de tratamiento. NF: no fumador; EXF: ex fumador.

6.3.4. CONSUMO DE ALCOHOL

La distribución de los dos grupos según el consumo de alcohol también resultó equilibrada, con un número muy similar de pacientes no bebedores y bebedores en ambos grupos; únicamente se observó una ligera diferencia numérica en 3 pacientes ex bebedores. Esta distribución se representa en la figura 45.

De forma similar al hábito tabáquico, se aplicó el test de χ^2 , resultando un valor de $p=0,368$, por lo que se concluye que no existen diferencias entre los dos grupos y por tanto son homogéneos y comparables con respecto al consumo de alcohol.

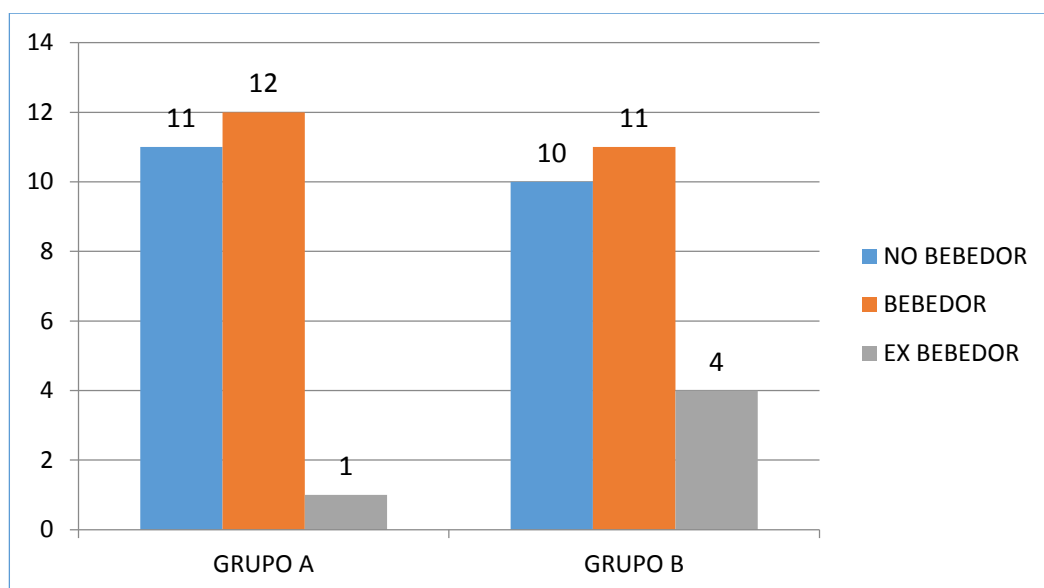


Figura 45. Distribución de la variable consumo de alcohol de forma homogénea en los dos grupos de tratamiento.

6.3.5. RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO RECIBIDO

En el caso de la radioterapia como tratamiento previo, los grupos fueron casi numéricamente y estadísticamente idénticos en la distribución de los pacientes entre grupo ($p= 1.00$). Lo vemos en la figura 46.

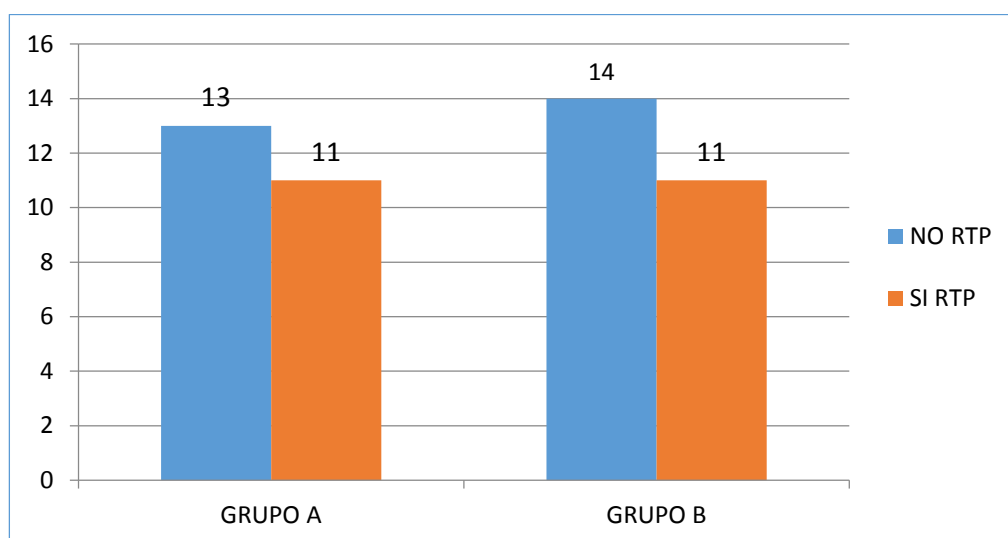


Figura 46. Distribución homogénea de la variable RT como tratamiento recibido en los dos grupos de tratamiento del estudio.

6.3.6. RADIOTERAPIA/QUIMIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO RECIBIDO

El test de χ^2 no constató diferencias estadísticas en cuanto a la administración de radio y quimioterapia entre grupos ($p=1.00$) (figura 47).

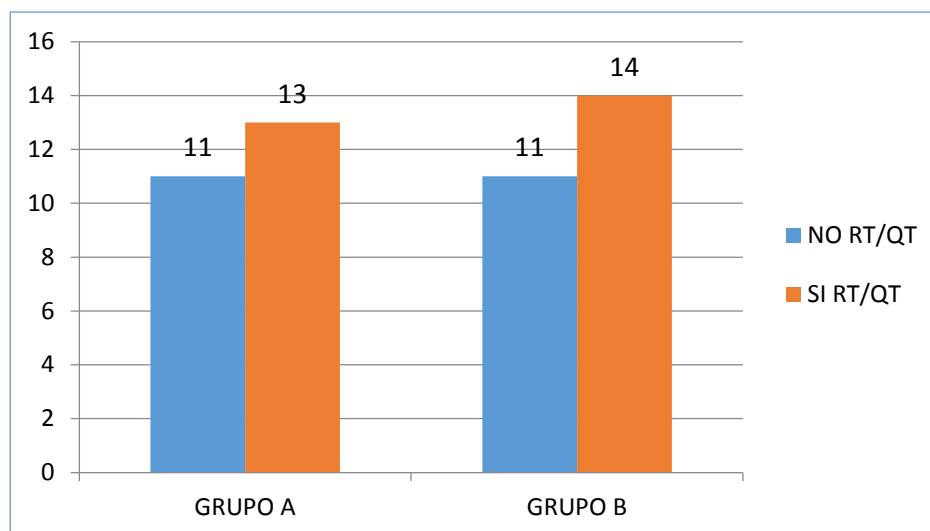


Figura 47. Distribución homogénea de la variable RT/QT como tratamiento recibido en los dos grupos de tratamiento del estudio.

6.3.7. QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN PREVIA A RTP/QTP

De forma similar a la exposición a radioterapia y radio-quimioterapia previa, existe una gran similitud numérica en cuanto a la distribución por grupos en cuanto a los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción previa a RT/QT.

El test estadístico de χ^2 confirmó la ausencia de diferencias ($p=1.00$) en este sentido, por lo que se concluye que no hay diferencias entre ambos grupos en cuanto a la administración de este tratamiento y que son homogéneos y comparables. Lo observamos en la figura 48.

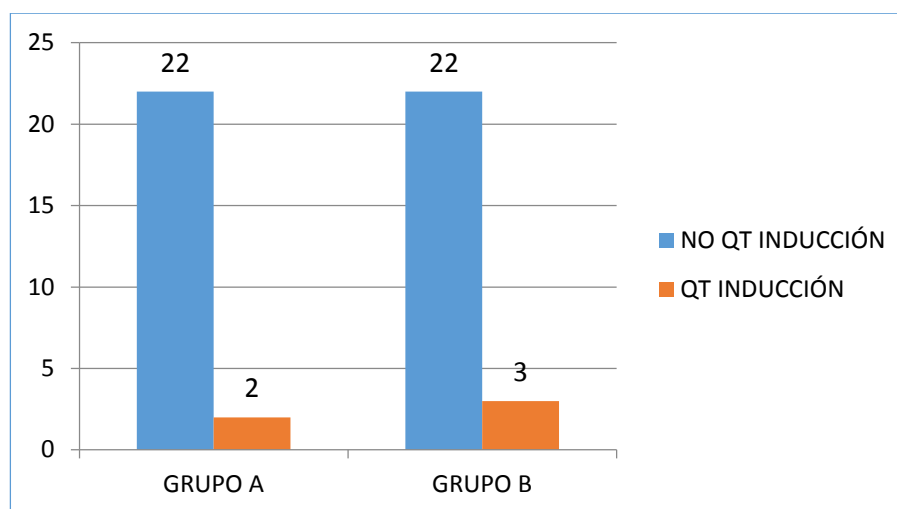


Figura 48. Distribución homogénea en los dos grupos de tratamiento de QT de inducción previa al tratamiento recibido en los dos grupos de tratamiento.

6.4. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES PRINCIPAL Y SECUNDARIAS

La variable principal del estudio fue el grado de mucositis oral clínica y objetiva y radiodermatitis a las 6 semanas de tratamiento.

La evaluación objetiva del grado de mucositis y radiodermatitis fue realizada siempre por el Dr. López Vaquero, Investigador Principal, y encargado de realizar las fotografías en las distintas visitas del estudio y por la Dra. Lucía Gutiérrez Bayard, encargada de realizar el seguimiento durante el tratamiento de Radioterapia a los pacientes. En los casos en los que hubo discrepancia en la evaluación de las fotografías, se aceptó el grado más grave. No se encontraron en ningún caso discrepancias en el grado de mucositis observado por los dos evaluadores de las fotografías.

La escala empleada para evaluar de forma objetiva la mucositis fue la NCI-CTCAE v3.0, que incluye datos objetivos de exploración y funcionales subjetivos del paciente. La puntuación de la escala está comprendida entre 0 y 4; es decir, desde la ausencia de síntomas hasta la necesidad de nutrición enteral o parenteral.

La dermatitis fue valorada con la escala NCI-CTC v3.0 de 0 a 4, desde ausencia de signos y síntomas, pasando por descamación seca, posteriormente húmeda y ulceraciones.

Las evaluaciones del tratamiento fueron las siguientes:

1.- Grado de mucositis y dermatitis en los grupos de casos y controles.

- Fotografía inicial.
- Fotografía a las tres semanas.
- Fotografía a las seis semanas.
- Fotografía al primer mes post-tratamiento.

La determinación exacta de la gravedad de la mucositis oral fue un elemento esencial de este estudio y para reducir el sesgo se requería que el examinador estuviera formado y familiarizado con la patología en estudio y que siguiera de forma escrupulosa una estrategia sistemática para la calificación de la mucositis oral.

Para garantizar una inspección exhaustiva de las superficies de la mucosa y mejorar al máximo la descripción exacta de la mucositis oral, se siguió la inspección ordenada de las siguientes 16 localizaciones anatómicas:

- | | |
|-----------------------------|------------------------------|
| 1. labio superior | 9. suelo boca derecho |
| 2. labio inferior | 10. suelo boca izquierdo |
| 3. yugal derecho | 11. paladar blando derecho |
| 4. yugal izquierdo | 12. paladar blando izquierdo |
| 5. lengua ventral derecha | 13. amígdala derecha |
| 6. lengua ventral izquierdo | 14. amígdala izquierda. |
| 7. lengua dorsal derecha | 15. paladar duro derecho |
| 8. lengua dorsal izquierda | 16. paladar duro izquierdo |

Se realizó una doble evaluación mediante exploración clínica y exploración funcional/sintomática y se asignó el grado correspondiente. El grado máximo de cualquiera de las escalas se asignó como el grado de mucositis oral en esa evaluación específica, mediante NCI-CTCAE v3.0.

2.- Variables secundarias:

- a) Dolor (escala visual de 1 a 10).
 - 1.- Inicial.
 - 2.- Tres semanas.
 - 3.- Seis semanas.
 - 4.- Al mes de finalizar el tratamiento.
- b) Pérdida de peso.
 - 1.-Inicial.
 - 2.- Tres semanas.
 - 3.- Seis semanas.
 - 4.- Al mes post-tratamiento.
- c) Momento de aparición de la mucositis, tanto objetiva como subjetiva.
- d) Efecto sobre el sistema inmunitario.
 - 1.- Leucocitos al inicio.
 - 2.- Leucocitos a las seis semanas.
 - 3.- Leucocitos al mes post-tratamiento.
- e) Efecto sobre la síntesis proteica.
 - 1.- Proteínas totales al inicio.
 - 2.- Proteínas totales a las seis semanas.
 - 3.- Proteínas totales al mes post-tratamiento.
- f) Efecto del tratamiento sobre el tumor (a los 6 meses de inicio del tratamiento con RT/QT):
 - 1.- Progresión clínica.
 - 2.- Remisión parcial. Clínica. TAC 6 meses.
 - 3.-Remisión completa. Clínica. TAC 6 meses.

6.4.1. GRADO DE MUCOSITIS ORAL CLÍNICA

El grado de mucositis se ha considerado como variable cualitativa. Se han incluido en cada uno de los grados de mucositis el número de pacientes que cumplía criterios de ese grado en uno y otro grupo. El hecho de relacionar de forma cualitativa la mucositis a estudio, correlaciona mejor la entidad clínica de la variable y los datos estadísticos a estudio. En la tabla 9, podemos observar los datos recogidos de la variable principal en todos los momentos del estudio en que se recogió.

PACIENTE	MUC 0 SEM	MUC 3ªSEM	MUC 6ªSEM	MUC 1MP
1	0	0	2	1
2	0	0	1	0
3	0	0	1	2
4	0	2	2	0
5	0	0	0	0
6	0	0	2	0
7	0	1	1	0
8	0	2	3	0
9	0	1	0	0
10	0	0	0	0
11	0	0	1	0
12	0	0	0	0
13	0	2	1	1
14	0	0	0	0
15	0	2	2	0
16	0	0	1	0
17	0	2	3	0
18	0	1	2	0
19	0	1	1	0
20	0	2	3	0
21	0	2	1	0
22	0	2	2	0
23	0	2	1	0
24	0			
25	0	2	2	0
26	0	0	0	0
27	0	0	0	0
28	0	1	2	0
29	0	2	1	0
30	0	2	1	0
31	0	0	1	1
32	0	0	0	0
33	0	2	2	0
34	0	2	2	0
35	0	2	2	0
36	0	1	0	0
37	0	2	2	0
38	0	1	2	0
39	0	2	2	0
40	0	0	1	0
41	0	2	2	2
42	0	2	2	0
43	0	1	1	0
44	0	2	2	0
45	0	0	1	0
46	0	0	1	0
47	0	0	1	0
48	0	0	1	0
49	0	2	1	0
50	0	0	1	0

Tabla 9. Datos recogidos de la variable principal a lo largo de la realización del estudio en toda la población del mismo. MUC: mucositis

La totalidad de los 49 pacientes incluidos en el estudio presentaron en el momento del inicio del estudio (línea basal) una mucositis grado 0. La siguiente gráfica (figura 49) expone el número de pacientes con cada uno de los grados de mucositis en los grupos de control y experimental a las 6 semanas de tratamiento.

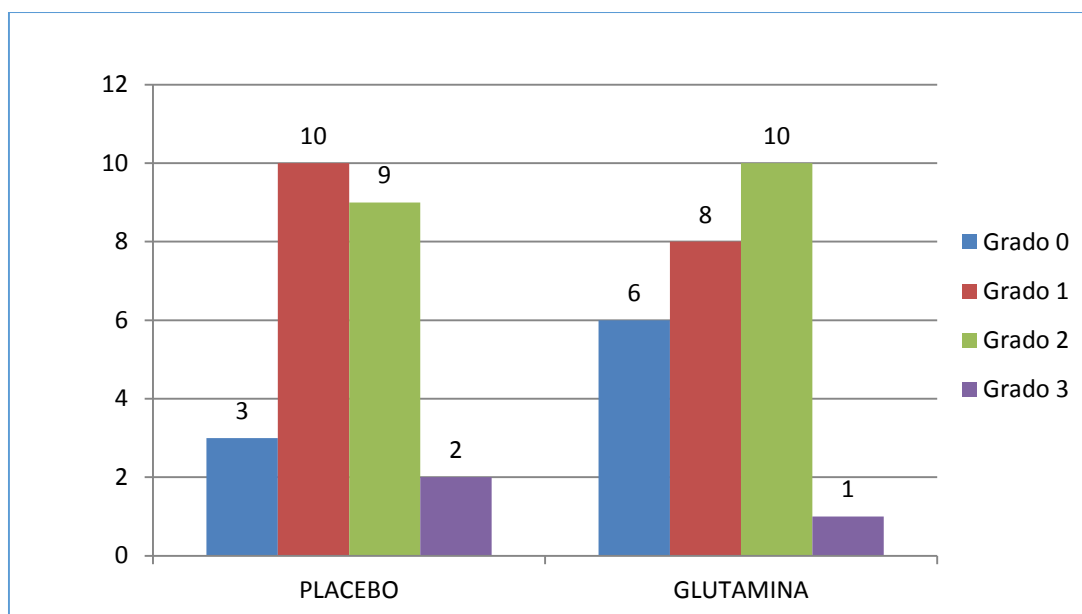


Figura 49. Distribución de la variable principal, según grado de mucositis clínica objetiva evaluada en las fotografías a la sexta semana de tratamiento en los dos grupos A y B de tratamiento.

Analizando los resultados obtenidos en los dos grupos, se puede observar que en el grupo tratado con placebo, 3 pacientes presentaron mucositis de grado 0, otros 10 mucositis de grado 1, otros 9 pacientes de grado 2 y 2 pacientes de mucositis grado 3 a la sexta semana de tratamiento. Y en el grupo experimental que recibió glutamina, 6 pacientes presentaron mucositis de grado 0, 8 pacientes mucositis de grado 1, 10 pacientes con mucositis de grado 2 y un paciente de grado 3.

Globalmente, llama la atención la similitud en los grados de mucositis encontrados en los distintos pacientes pertenecientes a los grupos placebo y experimental, aunque con una tendencia a una menor gravedad del grado de mucositis hacia el grupo que recibió glutamina. Podemos observar en la figura 49 la aparente distribución homogénea de la mucositis por grados en ambos grupos de tratamiento, con la salvedad de la superioridad numérica de los pacientes con mucositis grado 0, a favor del grupo que recibió glutamina, en que existe el doble, 6 frente a 3, por lo que, a priori, los resultados

muestran una pequeña diferencia en cuanto al grado de mucositis en los dos grupos a favor de la glutamina. En los grados más altos de mucositis existe una distribución más homogénea y observamos *de visu* que no existen grandes diferencias, aun cuando en el grupo placebo se registraron dos pacientes con mucositis grado 3 frente a 1 paciente en el grupo experimental.

El análisis estadístico de los datos mediante el *test de Chi-Cuadrado*, (tabla 10) confirma que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la administración de placebo y de glutamina con respecto al grado de mucositis ($p=0,341$).

	Valor	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,351 ^a	3	0,341
Razón de verosimilitudes	3,521	3	0,318
N de casos válidos	49		

Tabla 10. Cálculo de Estadístico de variable principal a la sexta semana.

a. 4 casillas (50%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

La frecuencia mínima esperada es 1,47.

Si calculamos también la misma variable, pero a la tercera semana de tratamiento (tabla 11), obtenemos el mismo resultado, que no hay diferencias en cuanto al grado de mucositis entre los dos grupos de tratamiento ($p=0,359$).

	Valor	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,051 ^a	2	0,359
Razón de verosimilitudes	2,077	2	0,354
N de casos válidos	49		

Tabla 11. Cálculo estadístico de la variable principal a la tercera semana de tratamiento.

2 casillas (33,3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,41.

6.4.2. GRADO DE MUCOSITIS ORAL FUNCIONAL

También se recogieron los datos que hacían referencia a la mucositis funcional, según la misma escala de medida. Estos datos se muestran en la tabla 12 en la siguiente página.

PACIENTE	MC F INICIO	MUC F 3SEM	MUC F 6SEM	MUC F 1MP
1	0	0	3	2
2	0	0	0	0
3	0	0	1	1
4	0	0	2	0
5	0	0	0	0
6	0	0	2	0
7	0	0	1	0
8	0	0	1	0
9	0	1	1	0
10	0	0	0	0
11	0	0	0	0
12	0	0	0	0
13	0	2	1	0
14	0	0	0	0
15	0	1	1	1
16	0	0	2	0
17	0	2	1	0
18	0	1	2	0
19	0	1	0	0
20	0	2	2	1
21	1	0	0	0
22	0	2	2	1
23	0	0	1	0
24	0			
25	0	3	2	2
26	0	0	0	0
27	0	0	1	0
28	0	1	1	1
29	1	2	1	1
30	0	2	1	0
31	0	0	2	1
32	0	0	0	0
33	0	2	2	0
34	0	2	3	1
35	0	3	2	0
36	0	0	1	0
37	0	1	2	0
38	1	0	1	0
39	0	2	3	0
40	0	0	1	1
41	0	3	3	3
42	0	2	2	0
43	0	2	2	1
44	0	2	2	1
45	0	0	1	0
46	0	0	1	0
47	0	0	0	0
48	0	1	2	0
49	0	1	2	1
50	1	0	2	0

Tabla 12. Datos recogidos acerca de la mucositis funcional recogida a lo largo del estudio: al inicio, a la tercera semana, a la sexta y al mes post-tratamiento. MCF: mucositis funcional.

En la figura 50, observamos de nuevo una distribución homogénea de los distintos grados de mucositis funcional a la sexta semana, con tendencia a una menor mucositis a favor del grupo que recibió glutamina en la mucositis grados 0, 1 y 2, salvo en la mucositis grado 3, que presentaron 4 pacientes en el grupo de la glutamina ninguno del grupo que recibió placebo.

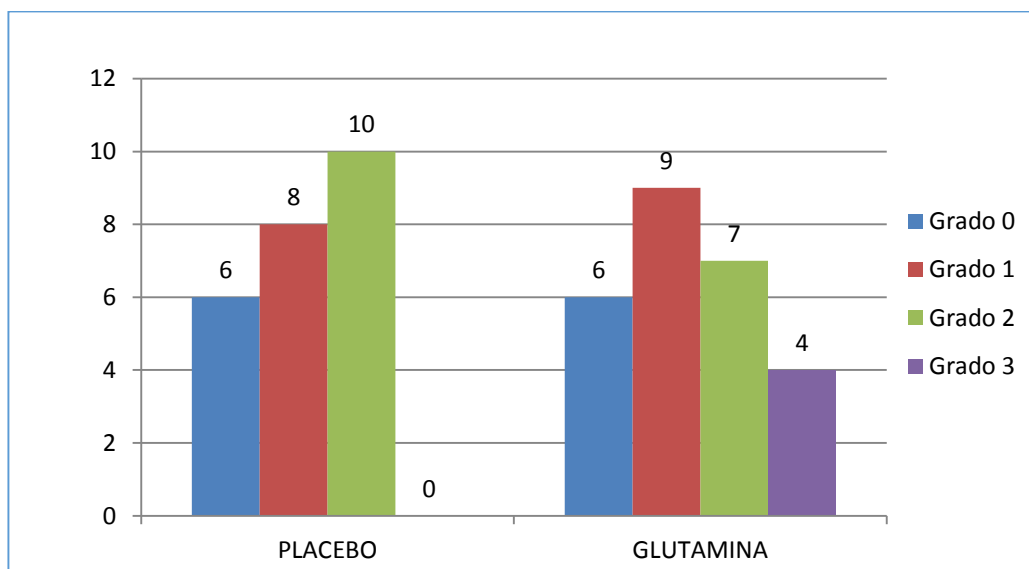


Figura 50. Distribución de los grados de mucositis funcional en ambos grupos de tratamiento a la sexta semana.

Tras el cálculo estadístico, encontramos de nuevo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,198$). Se expone en la tabla 13.

	Valor	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,661 ^a	3	0,198
Razón de verosimilitudes	6,207	3	0,102
N de casos válidos	49		

Tabla 13. Cálculo estadístico de la mucositis funcional a la sexta semana de tratamiento.

2 casillas (50%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,96.

Cuando analizamos de la misma manera los datos en la tercera semana, obtenemos los mismos resultados ($p=0,512$).

6.4.3. CORRELACIÓN ENTRE MUCOSITIS CLÍNICA Y FUNCIONAL

Como análisis añadido a los anteriores sobre la mucositis, se ha analizado si existe alguna correlación estadística entre los valores de mucositis clínica u objetiva y la mucositis funcional, ya que la impresión clínica tras la realización del estudio parecía confirmar este punto sólo en algunos pacientes.

Según los resultados de este análisis, existe cierto grado de correlación estadística entre ambas mucositis tanto si se consideran las variables cuantitativas o cualitativas ($p=0,01$). Este análisis se realizó a las tres y a las seis semanas con idéntico resultado. Se exponen en la tabla 14.

	Valor	Gl	Sig. Asintótica
Chi-Cuadrado de Pearson	28,945 ^a	9	0,01
Razón de verosimilitudes	34,340	9	0,000
Asociación lineal por lineal	17,082	1	0,000
N casos válidos	49		

Tabla 14. Prueba Chi Cuadrado para evaluar Correlación entre mucositis clínica y funcional.

a. 12 casillas (75%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,24.

Los grados de correlación fueron de 0,71 (a las tres semanas) y 0,597 (a las seis semanas). Estos hallazgos confirman la percepción del equipo investigador acerca de la correlación entre el grado de mucositis objetiva y funcional, ya que no existe una correlación exacta y directa; es decir, pacientes con manifestaciones clínicas menos evidentes pueden presentar un grado de mucositis funcional que no es paralelo al grado de mucositis objetiva.

6.4.4. GRADO DE RADIODERMITIS

A continuación, se exponen los datos recogidos de la radiodermatitis de los pacientes de la población de nuestro estudio (tabla 15).

PACIENTE	RD INICIAL	RD 3ªSEM	RD 6ªSEM	RD 1MPOST
1	0	1	2	1
2	0	1	1	0
3	0	0	0	0
4	0	0	2	0
5	0	1	1	0
6	0	1	2	0
7	0	0	1	0
8	0	0	1	0
9	0	0	0	0
10	0	1	1	10
11	0	0	0	0
12	0	0	1	0
13	0	0	2	0
14	0	1	1	1
15	0	1	2	0
16	0	1	2	0
17	0	1	1	0
18	0	0	1	0
19	0	0	2	1
20	0	0	2	0
21	0	1	1	0
22	0	1	1	0
23	0	1	2	0
24	0			
25	0	1	2	1
26	0	1	2	0
27	0	1	1	0
28	0	0	1	0
29	0	1	1	0
30	0	1	1	0
31	0	0	2	0
32	0	0	2	0
33	0	1	1	0
34	0	0	1	0
35	0	0	1	0
36	0	0	1	0
37	0	0	1	0
38	0	1	1	0
39	0	0	2	0
40	0	1	1	0
41	0	1	0	0
42	0	1	1	0
43	0	0	2	0
44	0	1	1	0
45	0	0	2	0
46	0	0	2	0
47	0	1	1	0
48	0	1	1	0
49	0	2	3	0
50	0	2	1	0

Tabla 15. Datos recogidos sobre lo observado en cuanto a la radiodermitis de los 50 pacientes de la población del estudio, a lo largo del mismo. RD: radiodermitis.

De los resultados obtenidos en la evaluación de la radiodermatitis observada sobre la piel del campo de radiación en los pacientes a la sexta semana de tratamiento se desprenden varias observaciones:

1. El número de pacientes con radiodermatitis de grado 3 es muy similar entre ambos grupos (un paciente en el grupo control y ninguno en el grupo de glutamina).
2. Existe una distribución bastante heterogénea de pacientes con radiodermatitis de grados 1, 2 y 3, salvo con la diferencia de que en el grupo placebo no existe ningún paciente con radiodermatitis de grado 0 y en el grupo de glutamina hay 4 pacientes clasificados en esta categoría; hay 11 y 16 pacientes en los grupos de control y de glutamina, respectivamente con radiodermatitis de grado 1 y 12 y 5 pacientes con radiodermatitis de grado 2 en los grupos de placebo y glutamina, respectivamente (figura 51).

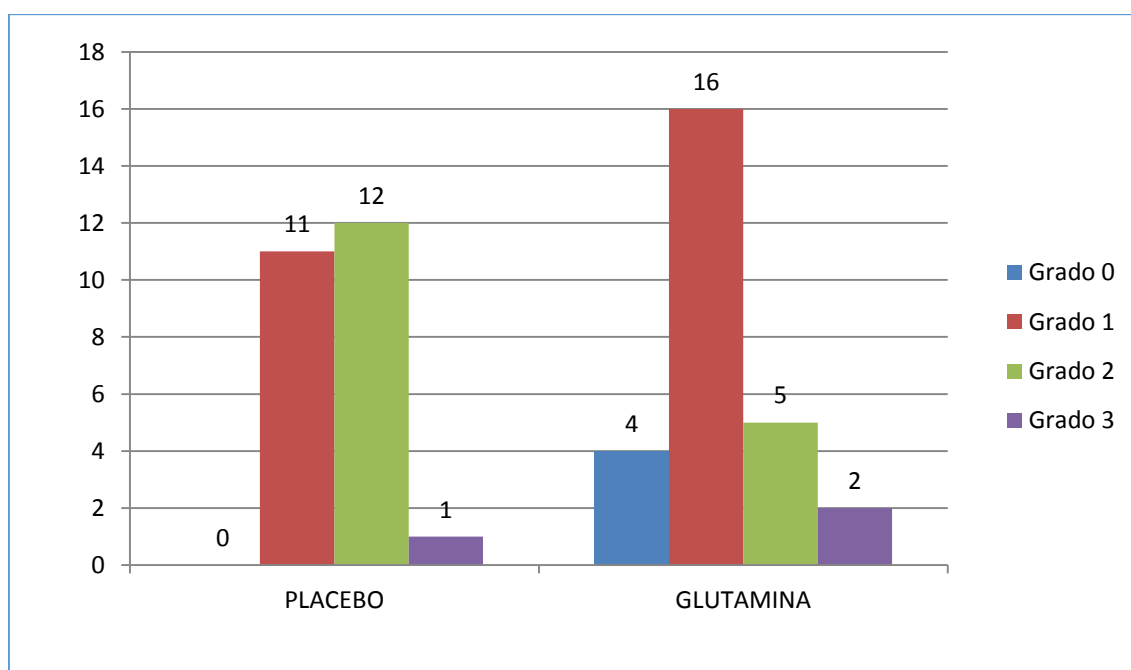


Figura 51. Distribución de la radiodermatitis encontrada en ambos grupos de tratamiento a la sexta semana de tratamiento.

Aparentemente y desde el punto de vista numérico, estos resultados parecen algo diferentes de los obtenidos para la mucositis, ya que existe una clara tendencia numérica hacia una radiodermatitis más severa en los pacientes que recibieron placebo frente a los tratados con glutamina. Esto lo podemos ver en la figura 51.

Efectivamente, cuando se calcula *el test de Chi Cuadrado* ($p= 0.032$), la diferencia alcanza significación estadística a favor de la administración de glutamina (tabla 16).

	Valor	gl	Sig. Asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,792 ^a	3	0,032
Razón de verosimilitudes	10,812		0,013
N de casos válidos	49		

Tabla 16. Cálculo estadístico de la radiodermitis a la sexta semana de tratamiento

a. 4 casillas (50%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 0,49.

Cuando analizamos de la misma manera los datos en la tercera semana, no obtenemos diferencias entre los dos grupos ($p=0,904$).

6.4.5. DOLOR

Los resultados de la evaluación del dolor según la EVA a las seis semanas de tratamiento pusieron de manifiesto una media de las puntuaciones de 1,96 puntos en el grupo que recibió placebo y de 2,32 puntos en el grupo que recibió glutamina (tabla 17).

Estadísticos de grupo

GRUPO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
A	24	1,96	1,922	0,392
B	25	2,32	2,495	0,499

Tabla 17. Dolor (EVA) a la sexta semana de tratamiento en los dos grupos.

Considerada la puntuación del dolor según la EVA como variable cuantitativa (de 0 a 10 puntos), se aplicó la prueba de Levene y, una vez confirmada la igualdad de varianzas, se aplicó el test estadístico T para igualdad de medias, siendo el valor resultante de $p=0,574$ (tabla 18).

Por ello, se puede concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento con respecto a la percepción del dolor por los pacientes tras la administración de placebo o glutamina a la sexta semana de tratamiento.

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para igualdad de Varianzas		Prueba T para la igualdad de medias			
	F	Sig.	T	gl	Sig. (bilateral)	Dif. De medias
Se han asumido varianzas iguales	1,195	0,280	-0,57	47	0,574	-0,362
No se han asumido varianzas iguales			-0,57	44,925	0,572	-0,362

Tabla 18. Cálculo estadístico de diferencias entre el dolor percibido en los dos grupos de tratamiento a las seis semanas de tratamiento.

Cuando calculamos esta misma variable, pero a la tercera semana de tratamiento, los resultados obtenidos son los mismos, que no hay diferencias significativas ($p=0,34$).

6.4.6. PESO

La media de pérdida de peso a las seis semanas de tratamiento de la enfermedad en el grupo de pacientes tratados con placebo fue de -2,55 Kg y de -3,3 kg en los pacientes tratados con glutamina (tabla 19).

Estadísticos de grupo

GRUPO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
A	24	-2,55	3,44169	0,70253
B	25	-3,308	4,73479	0,94696

Tabla 19. Diferencia de peso a las seis semanas de tratamiento encontradas en los dos grupos de tratamiento.

El análisis estadístico (prueba de Levene para igualdad de Varianzas, y la prueba T para igualdad de medias) no reveló diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento con respecto a la pérdida de peso de los pacientes que recibieron placebo o glutamina a las seis semanas de tratamiento ($p=0,526$). Lo podemos ver en la tabla 20.

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para igualdad de Varianzas		Prueba T para igualdad de medias		
	F	Sig.	t	gl	Sig (bilateral)
Se han asumido varianzas iguales	2,479	0,122	0,639	47	0,526
No se han asumido varianzas iguales			0,643	43,833	0,524

Tabla 20. Cálculo estadístico de las diferencias encontradas en el peso de los pacientes a las seis semanas de tratamiento.

6.4.7. MOMENTO DE APARICIÓN DE LA MUCOSITIS

La variable que se describe a continuación, fue recogida por la Dra. Gutiérrez Bayard, durante el seguimiento diario de los pacientes que están recibiendo radioterapia. Se anotó en el cuaderno de recogida de datos el momento en el que apareció de novo la mucositis oral, ya fuera clínica u objetiva o funcional. A continuación se detalla en la tabla 21, el día de tratamiento a partir del cual se desarrolla mucositis oral, y qué dosis acumulada de radioterapia llevaba administrada. Estos datos, son uno mismo, porque cada día se administraron 2Gy de radioterapia en el campo de radiación.

Nº paciente	Día de tratamiento	Dosis
1	22	44Gy
2	10	20Gy
3	24	48Gy
4	11	22Gy
5	NO MUCOSITIS	
6	26	52Gy
7	14	28Gy
8	8	16Gy
9	14	28Gy
10	NO MUCOSITIS	
11	26	52Gy
12	NO MUCOSITIS	
13	12	24Gy
14	NO MUCOSITIS	
15	10	20Gy
16	27	54Gy
17	9	18Gy
18	10	20Gy
19	18	36Gy
20	12	24Gy
21	8	16Gy

22	6	12Gy
23	10	20Gy
24		
25	12	14Gy
26	NO MUCOSITIS	
27	29	58Gy
28	13	26Gy
29	10	20Gy
30	6	12Gy
31	26	52Gy
32	NO MUCOSITIS	
33	10	20Gy
34	11	22Gy
35	10	20Gy
36	12	24Gy
37	7	14Gy
38	11	22Gy
39	10	20Gy
40	28	56Gy
41	10	20Gy
42	10	20Gy
43	11	22Gy
44	9	18Gy
45	24	48Gy
46	20	40Gy
47	21	42Gy
48	23	46Gy
49	11	22Gy
50	21	42Gy

Tabla 21. Momento de aparición de mucositis oral y dosis acumulada de radioterapia en ese momento.

Para analizar este dato, y comparar si existen diferencias entre los dos grupos, tomamos la variable como cuantitativa. A continuación se expone la tabla de estadísticos de los dos grupos del estudio (tabla 22).

GRUPO	N	Media	Desviación típica	Error típ. de la media
A	22	29,91	14,560	3,104
B	21	28,38	13,779	3,007

Tabla 22. Estadísticos de cada grupo para variable dosis de aparición.

Podemos observar que los dos grupos tienen un valor muy parecido de aparición de la mucositis, aunque hay que añadir que los pacientes que desarrollaron mucositis según esta tabla fueron 43, habiendo 6 pacientes que se excluyeron de este análisis, porque no llegaron a desarrollar mucositis en todo el tratamiento.

	Prueba de Levene para igualdad de Varianzas		Prueba T para igualdad de medias		
	F	Sig.	t	gl	Sig (bilateral)
Se han asumido varianzas iguales	0,445	0,508	0,353	41	0,726
No se han asumido varianzas iguales			0,354	40,998	0,725

Tabla 23. Análisis Estadístico de la variable dosis de aparición de glutamina.

Tras realizar el análisis, realizando la prueba de Levene para igualdad de varianzas, y luego la prueba de T para igualdad de medias, no obtenemos diferencias estadísticamente significativas con respecto al momento de aparición de la mucositis, entre los dos grupos. Estos datos podemos verlos en la tabla 23. Aunque pudiéramos observar una tímida tendencia estadística a favor de la glutamina debido a que de los seis pacientes que no desarrollaron mucositis, cuatro pertenecían al grupo que recibió glutamina.

6.4.8. LEUCOCITOS

A continuación en la tabla 24, exponemos todos los datos recogidos de los leucocitos totales, al inicio, a la sexta semana y al mes post-tratamiento como medida orientativa al supuesto beneficio para el sistema inmune de la administración de glutamina.

PACIENTE	LEUC INICIO	LEUC 6ªSEM	LEUC 1MPOST
1	5,47	7,05	7,05
2	10,83	1,87	1,57
3	14,19	7,02	7,02
4	10,27	5,88	6,87
5	8,33	6,91	5,18
6	8,72	3,08	4,7
7	8,02	5,4	4,68
8	5,91	6,59	7,2
9	4,88	5,46	5,36
10	6,39	6,73	7,35
11	8,45	9,67	6,19
12	13,8	9,19	6,52
13	12,1	4,74	3,69
14	3,86	7,1	6,9
15	11,6	9,89	6,85
16	7,84	5,99	4,78
17	7,18	8,56	8,8
18	9,23	8,3	8,4

19	6,83	7,01	5,28
20	7,82	10,78	6,47
21	5,49	5,5	2,82
22	6,67	1,83	5,47
23	7,85	6,83	4,37
24			
25	6,82	5,03	10,25
26	7,75	5,61	5,43
27	9,13	7,59	5,88
28	11,43	11	8,2
29	12,82	5,27	7,48
30	6,53	5,93	4,52
31	7,12	2,66	7,1
32	10,09	9,36	7,98
33	7,4	5,74	5,7
34	7,2	8,51	9,69
35	4,85	4,2	3,06
36	6,3	3,25	5,6
37	9,02	7,32	8,36
38	4,74	6,20	3,64
39	8,09	8,09	12,9
40	8,66	5,46	5,4
41	7,77	6,42	6,5
42	6,07	5,53	4,75
43	9,27	8,79	7,47
44	6,56	7,9	6,5
45	11,7	5,39	6,54
46	6,54	6,97	5,21
47	9,09	2,79	4,53
48	8,02	6,9	6,34
49	7,05	5,43	6,8
50	16,54	11,1	8,56

Tabla 24. Datos recogidos de los leucocitos totales de los pacientes a la sexta semana y al mes post-tratamiento. LEUC: leucocitos.

En las tablas 25 y 26, se puede observar que aunque no se encuentran diferencias significativas, existe tendencia hacia un número mayor de leucocitos totales en los pacientes que han recibido glutamina. Es un dato a interpretar con cautela, porque quizás sea un dato muy grosero para poder afirmar el efecto global que ejerza la glutamina sobre el sistema inmune, aunque probablemente sea positivo.

GRUPO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
A	24	6,2104	2,15789	0,44048
B	25	6,7321	1,64634	0,33606

Tabla 25. Estadísticos del número de leucocitos totales en los dos grupos de tratamiento a la sexta semana.

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para igualdad de Varianzas		Prueba T para igualdad de medias		
	F	Sig.	t	Gl	Sig (bilateral)
Se han asumido varianzas iguales	0,550	0,462	-,942	46	0,351
No se han asumido varianzas iguales			-,942	42,999	0,352

Tabla 26. Cálculo estadístico de las diferencias encontradas en el número de leucocitos de los pacientes a las seis semanas de tratamiento.

Cuando calculamos esta misma variable al mes post-tratamiento, obtenemos los mismos resultados ($p=0,330$).

6.4.9. PROTEÍNAS TOTALES

Exponemos en la tabla 27, los datos recogidos durante la realización del estudio sobre el número de proteínas totales en la totalidad en los pacientes participantes en el estudio, al inicio, a la sexta semana y al mes post-tratamiento.

PACIENTE	PR TOT INICIO	PR TOT 6M	PR TOT 1MP
1	7,1	7,8	7,8
2	5,9	5,7	6
3	5,8	5,7	6,5
4	7,2	6,4	5,3
5	6,6	6,9	6,5
6	7,2	6,2	6,8
7	6,2	6,25	7
8	6,5	6,7	6,59
9	6,9	7,1	7,1
10	7,5	7,2	7
11	7,1	7,4	7,3
12	7,1	7,3	7,3
13	7,4	7,9	6,9
14	7,2	7,1	6,9
15	6,5	6,6	6,8
16	7,6	7,1	6,7
17	7,7	7,8	7,9
18	6,4	6,3	6,5
19	8,2	8	7,7
20	7,1	7,9	6,8
21	6,9	6,88	7,1
22	7,7	7	7,4
23	7,3	6,7	6,8
24			

25	6,6	6,1	6,3
26	6,4	6,7	6,6
27	6,6	6,7	6,7
28	6,6	6,3	6,4
29	6,8	6,3	6,7
30	6,8	6,6	6,8
31	7,3	6,7	7,3
32	7,6	7,8	8,1
33	7,4	6,9	7,3
34	7,2	7,3	7
35	7,1	6,7	6,9
36	6,8	7,2	7,2
37	6,9	6,9	7,6
38	7	6,8	6,4
39	7,4	6,2	6,7
40	7,7	7	7,2
41	7,2	7,6	7,5
42	6,4	6,8	7,1
43	7	6,9	7,2
44	6,6	6	6,5
45	6,9	6,8	6,9
46	7	6,8	7
47	7,2	6,2	6,4
48	6,9	6,8	6,7
49	7,2	7	7,1
50	6,5	6,6	6,7

Tabla 27. Datos recogidos acerca del número de proteínas totales al inicio, a la sexta semana de tratamiento y al mes post-tratamiento. PROT TOT: proteínas totales.

Según lo analizado se observa una diferencia de 0,36 entra ambos grupos de tratamiento, mayor en el grupo que recibió glutamina. También este es un dato que obtenemos sin que se encuentren diferencias significativas ($p=0,358$) es de equívoca interpretación, pero es posible también, que sea una dato favorable a la administración de glutamina (tablas 28 y 29).

GRUPO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
A	24	6,637	1,0795	0,2203
B	25	6,995	1,5476	0,3159

Tabla 28. Estadísticos sobre el número de proteínas totales en los dos grupos de tratamiento, a la sexta semana.

	Prueba de Levene para igualdad de Varianzas		Prueba T para igualdad de medias		
	F	Sig.	t	Gl	Sig (bilateral)
Se han asumido varianzas iguales	0,550	0,462	-,942	46	0,358
No se han asumido varianzas iguales			-,942	42,999	0,352

Tabla 29. Cálculos estadísticos de las diferencias encontradas en el número de proteínas totales a la sexta semana de tratamiento.

6.4.10. PROGRESIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER

La distribución de los resultados en términos de remisión clínica del cáncer a los 6 meses resultó muy similar para ambos grupos, hallazgo que era previsible, ya que no se esperaba que la glutamina ejerciera efecto alguno sobre la evolución de la enfermedad. Un elevado porcentaje de los pacientes participantes en el ensayo estuvo libre de enfermedad (21 en el grupo control y 24 en el grupo de la glutamina) a los seis meses de la finalización del tratamiento del estudio. En tan sólo 3 pacientes del grupo de placebo y 1 del grupo de glutamina a los seis meses, existió persistencia de enfermedad (figura 52).

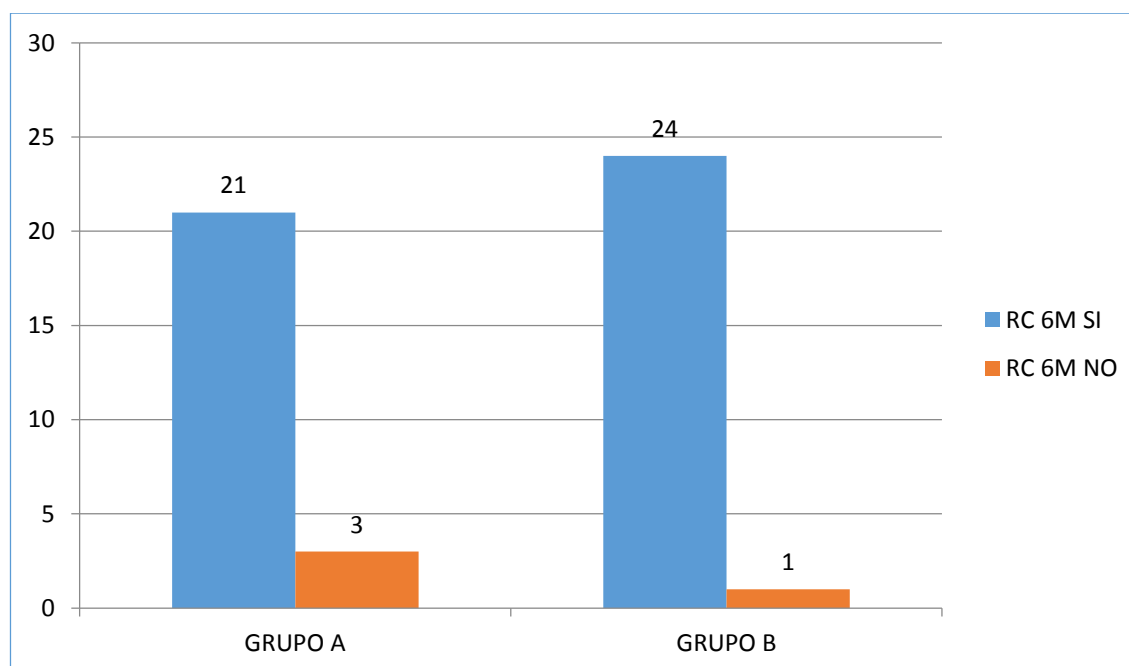


Figura 52. Remisión clínica de la enfermedad a los seis meses de la finalización del tratamiento.

El *test de Chi Cuadrado* muestra un valor de $p=0,277$, pudiendo afirmar por tanto que no hay diferencias significativas entre los dos grupos en términos de la remisión del cáncer a los seis meses. Lo podemos ver en las tablas 30 y 31.

Tabla de contingencia

			SEXO		TOTAL
			H	M	
GRUPO A	Recuento		21	3	24
	% GRUPO		87,5	12,5	100
	% SEXO		46,7	75	49,0
GRUPO B	Recuento		24	1	25
	% GRUPO		96	4	100
	% SEXO		53,3	25	51
TOTAL	Recuento		45	4	49
	% GRUPO		91,8	8,2	100
	% SEXO		100	100	100

Tabla 30. Distribución de la remisión clínica según sexo.

	Valor	gl	Sig.asintótica (bilateral)	Sig. Exacta (bilateral)	Sig. Exacta (unilateral)
Chi Cuadrado de Pearson	1,180 ^b	1	0,277		
Corrección por continuidad ^a	0,319	1	0,572		
Razón de verosimilitudes	1,226	1			
Estadístico exacto de Fisher				0,349	0,289
N de casos válidos	49				

Tabla 31. Cálculo estadístico de la remisión clínica de la enfermedad a los 6 meses.

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2. b. 2 casillas tienen una frecuencia esperada inferior a 5. FMI es 1,96.

6.6. SEGURIDAD

Acontecimientos adversos

En términos generales, la glutamina resultó segura y bien tolerada. Del total de los 49 pacientes que completaron el estudio, 24 recibieron placebo y 25 glutamina. Ningún paciente hubo de suspender la medicación en estudio por acontecimientos adversos y todos los pacientes presentaron, al menos, un acontecimiento adverso durante el estudio.

Globalmente, los acontecimientos adversos registrados con una frecuencia superior al 10% durante el estudio fueron sequedad de boca y disfagia (ambos presentes en el 100% de los pacientes), odinofagia (97,7%) e insomnio (65%), seguidos a más distancia por afonía (55%), parestesias en las manos (51%), y erupción cutánea (48,9%). Esto podemos verlo en la tabla 32.

A. Adverso	Frecuencia (%) (N= 49)	Relación con el tratamiento	Gravedad
Sequedad de boca	49 (100%)	No	Leve
Disfagia	49 (100%)	No	Leve
Odinofagia	48 (97.7%)	No	Leve
Insomnio	32 (65%)	No	Leve
Afonía	27 (55%)	No	Leve
Parestesias manos	25 (51%)	No	Leve
Erupción Cutánea	24 (48,9%)	No	Leve

Tabla 32. Acontecimientos adversos registrados con una frecuencia superior al 10%.

Aun cuando no se analizaron estadísticamente, no hubo diferencias en cuanto a los acontecimientos adversos según el tratamiento recibido. Esto lo vemos en la tabla 33.

A Adverso	Frecuencia (%)	Placebo n=24	Glutamina n=25
Sequedad de boca	49 (100%)	24	25
Disfagia	49 (100%)	24	25
Odinofagia	48 (97.7%)	24	24
Insomnio	32 (65%)	20	12
Afonía	27 (55%)	20	7
Parestesias manos	25 (51%)	9	16
Erupción Cutánea	24 (48,9%)	14	8

Tabla 33. Distribución de acontecimientos adversos según grupo de tratamiento.

Todos estos acontecimientos adversos fueron leves en cuanto a su gravedad e intensidad y no requirieron la suspensión del tratamiento experimental (placebo o glutamina) ni la retirada prematura del estudio. Ninguno de estos acontecimientos adversos fue relacionado por el investigador con el tratamiento experimental y se relacionan con el perfil de seguridad de los agentes antineoplásicos empleados en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

Acontecimientos adversos graves

Se registraron tres acontecimientos adversos graves, correspondientes a dosis casos de neutropenia febril (que requirieron ingreso hospitalario), dos casos de desnutrición (que también requirieron ingreso hospitalario) y un caso de un paciente que presentó infarto agudo de miocardio. Ninguno de estos tres casos fue considerado por el investigador como relacionado con el tratamiento experimental.

El paciente que fue diagnosticado de infarto agudo de miocardio falleció antes de la última visita del estudio. Esta fue la única muerte acaecida durante la realización del estudio y no se consideró relacionada con la medicación en estudio. Se rompió el ciego y se constató que el paciente recibía placebo. El caso se notificó a la AEMPS como SUSAR.

En la tabla 34 se exponen las frecuencias de los acontecimientos adversos graves ocurridos durante el estudio.

A. Adverso	Frecuencia (%)	Relación con GLN	Gravedad
Neutropenia afebril	2 (4%)	No	Grave
Desnutrición	2 (4%)	No	Grave
Infarto agudo de miocardio	1 (2%)	No	Grave

Tabla 34. Acontecimientos adversos graves.

En conclusión, la glutamina resultó segura y bien tolerada. Aunque todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron, al menos, un acontecimiento adverso, todos los acontecimientos adversos ocurridos durante el estudio, con independencia de su gravedad, se consideraron definitivamente o probablemente relacionados con el tratamiento del cáncer (quimioterapia y radioterapia) y ninguno relacionado con los tratamientos experimentales.

La frecuencia, gravedad y naturaleza de los acontecimientos adversos en los pacientes que recibieron placebo y los que recibieron glutamina fue comparable desde un punto de vista estadístico.

7. DISCUSIÓN

La discusión de nuestro estudio la dividimos en dos grandes apartados. En primer lugar consideramos los aspectos ligados a la validez interna de nuestro estudio, entendiendo como tal y en un sentido amplio del término, la medida del estudio acerca del diseño del estudio que siguió el principio de causa y efecto. En segundo lugar, plantearemos la validez externa del estudio, orientada a la generalización de nuestros hallazgos al compararlos con otros trabajos.

7.1. VALIDEZ INTERNA

7.1.1 ANÁLISIS DE LA MUESTRA DE PACIENTES

Los 50 pacientes incluidos en este trabajo fueron elegidos según unos criterios de selección que pretendían garantizar una representatividad máxima y adecuada de la población de pacientes afectos de cáncer de cabeza y cuello y una homogeneidad en cuanto a las características epidemiológicas se refiere: edad, sexo, localización, factores de riesgo, etc.

La población del análisis principal de eficacia (por intención de tratar) se redujo de 50 a 49 pacientes, ya que como se ha explicado anteriormente, la paciente número 24 hubo de ser retirada del estudio por una suspensión definitiva del tratamiento de radioterapia que estaba recibiendo. Ello supuso su retirada definitiva del estudio. El análisis secundario de eficacia (por protocolo) incluyó los 50 pacientes inicialmente reclutados.

Los análisis estadísticos de la población por intención de tratar y de la población por protocolo no mostraron diferencias.

7.1.2 ANÁLISIS DE LOS POSIBLES FACTORES DE CONFUSIÓN

El tamaño muestral fue calculado a partir de los datos publicados en la literatura acerca de la variable principal, es decir, el estado de la mucosa oral a la sexta semana de tratamiento del cáncer, bien con radioterapia adyuvante a cirugía, o radioquimioterapia

concomitante. El tamaño muestral así calculado fue de 50 pacientes, 25 por cada brazo de tratamiento (asumiendo la pérdida de un 5% de los pacientes).

Se realizó una asignación aleatoria por bloques de los pacientes en una proporción 1:1 a los dos grupos de tratamiento, lo que garantizó la ausencia de sesgo de inclusión. De la misma manera, Nutrición Médica S.L. ® elaboró los 50 lotes de tratamiento según la lista de aleatorización y etiquetados según lo establecido por la normativa legal vigente en nuestro país en materia de medicamentos en investigación y de forma ciega de manera que ni los pacientes ni el investigador principal conocieran el tratamiento asignado, eliminando en este caso el sesgo del observador.

La homogeneización de los grupos de tratamiento, que se mencionará más adelante, garantizó la ausencia de factores de confusión derivados de las distintas variables que diferenciaban a los pacientes gracias a la exhaustividad de los investigadores en el momento de la inclusión.

El grado de cumplimiento terapéutico fue estrechamente monitorizado por el investigador principal mediante el recuento de todos los envases, incluyendo los usados y los sobrantes, eliminando así el potencial sesgo originado por las diferencias en cuanto a la adherencia terapéutica.

En definitiva, todas las consideraciones realizadas en cuanto a los criterios de selección, cálculo del tamaño muestral, diseño del estudio, enmascaramiento y determinación del cumplimiento terapéutico en los participantes del ensayo se orientaron a la eliminación –o reducción- de sesgos para lograr un diseño robusto que permitiera responder al interrogante clínico planteado por la literatura en cuanto a la mucositis oral existente a la sexta semana de tratamiento con la suplementación oral de 30 gr de glutamina diarios.

Adicionalmente, nuestro diseño introdujo un nuevo objetivo, previamente no considerado por las publicaciones en la materia, sobre la aparición de radiodermitis en la sexta semana de tratamiento, nunca valorado hasta el momento en que nos planteamos realizar el estudio.

7.1.3. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y FACTORES CLÍNICOS DE INTERÉS

Hemos explicado en anteriores secciones que se tomaron valores estándar para α y β , y unos valores encontrados en la literatura para el tamaño muestral de 50, en dos grupos de 25. Supusimos que los pacientes a los que se les administrara glutamina, tendrían un 25% menos de mucositis, suponiendo también que en el grupo control desarrollarían mucositis grado 3-4 aproximadamente en el 100% de los pacientes. Tal vez la selección de este último valor no fue acertada, ya que ese fenómeno no se ha presentado en nuestra muestra.

Las características demográficas que definen la población incluida en nuestro estudio revelaron una predominancia masculina, habiendo por cada mujer, cuatro hombres en nuestra muestra con una media de edad de 60,24 años. Estas dos características demográficas describen de forma exacta las características prototípicas de los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, tanto desde nuestra experiencia clínica como en la literatura.

En cuanto a los factores clínicos, se analizó el consumo de tabaco y alcohol, así como el tratamiento recibido para el cáncer: cirugía, radioterapia, radioquimioterapia y quimioterapia de inducción.

Con respecto al consumo de tabaco, el resultado del análisis resultó acorde con lo esperado según la epidemiología del cáncer de cabeza y cuello. El 73% de los pacientes era fumador al inicio del estudio o lo había sido y el 27%, nunca había fumado. El consumo de alcohol se estratificó en diferentes grados pero no se cuantificó por razones de tipo práctico, ya que de la experiencia clínica se desprende que los pacientes no suelen objetivar de forma fiable su consumo real de alcohol, al considerarlo un “estigma” y un hábito poco recomendable. El 57% de los pacientes de nuestra muestra eran bebedores o habían tenido contacto con el alcohol (ex bebedores). Este es un porcentaje bajo, si se consideran los porcentajes de consumo concomitante de alcohol y tabaco y su implicación en la génesis del cáncer de cabeza y cuello.

Con respecto a las terapias empleadas frente al cáncer, el 63% de los pacientes había sido intervenido quirúrgicamente de forma previa a la radioterapia o radioquimioterapia concomitante. Este es un dato muy revelador por la asunción de que un paciente fumador, bebedor y al que se le ha practicado cirugía pueda presentar una mucosa oral con mayor tendencia o susceptibilidad a desarrollar un mayor grado de mucositis. Es oportuno recalcar por el mismo motivo que el 45% de los pacientes recibió radioterapia y el 55% radioquimioterapia concomitante; encontrando en estos últimos, como apunta la literatura, un mayor grado de radiodermatitis y mucositis por el efecto aditivo en la mucosa de ambos tratamientos.

La media del peso al inicio del estudio fue de 72 kg, algo que concuerda con el peso ideal de sujeto para el cual la glutamina con la dosis teórica calculada (30 gr diarios) obtendría los efectos beneficiosos deseados.

Las puntuaciones sobre el dolor referido por los pacientes al inicio del estudio fueron muy bajas. La media se situó en 0,53, con un máximo de 7, un mínimo de 0 y desviación típica de 1,309.

7.1.4. ANÁLISIS DE LA HOMOGENEIDAD DE GRUPOS SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS BASALES

Los grupos de tratamiento fueron homogéneos y comparables, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características evaluadas: edad, sexo, hábito tabáquico, consumo de alcohol y tratamiento antineoplásico recibido.

La ausencia de diferencias entre ambos grupos de tratamiento permite afirmar que ninguna de las características analizadas actuó como variable confusora debido a una asignación desigual o desequilibrada a los dos grupos de tratamiento. Asimismo, ninguna de estas variables afectó el resultado de las variables principal y secundarias.

7.1.5. ANÁLISIS DE LA VARIABLE PRINCIPAL Y SECUNDARIAS

Uno de los posibles sesgos que se pretendió eliminar o reducir al máximo fue el derivado de la evaluación realizada por el observador. Para ello, la toma de las

fotografías para la evaluación de la variable principal fue realizada durante todo el estudio por el doctorando (investigador principal), con el mismo equipo fotográfico y en las mismas condiciones de luz. La evaluación de las fotografías fue realizada siempre por los dos mismos investigadores (el autor de esta Tesis Doctoral y Dra. Gutiérrez Bayard). Se decidió que la evaluación fuera llevada a cabo por dos evaluadores. No hubo discrepancias entre las distintas evaluaciones de las fotografías realizadas por los dos evaluadores.

7.1.6. ANÁLISIS DEL OBJETIVO PRINCIPAL

Con respecto al grado de mucositis oral clínica, no se pudo demostrar la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre la administración de placebo o glutamina con respecto al grado de mucositis oral a la sexta semana de tratamiento ($p=0,341$).

Por otra parte, a la semana sexta del tratamiento, los resultados mostraron una distribución homogénea de los distintos grados de mucositis en los dos grupos de tratamiento sin la existencia de ningún caso de mucositis grado 4 en ninguno de los 49 pacientes que constituyen la población de análisis principal del estudio. Estos resultados discrepan de los obtenidos en las publicaciones, ya que la presencia de mucositis grado 4 es una constante en este tipo de estudios.

Ya que ambos grupos de tratamiento son comparables en cuanto a sus características basales, la explicación de estos resultados puede residir o bien en las asunciones realizadas para calcular el tamaño muestral o, bien en la selección de la variable principal.

Con respecto a las asunciones consideradas para calcular el tamaño muestral, la primera discrepancia detectada consistió en que la prevalencia esperada de mucositis grado 3-4 después de 70Gy de radioterapia asumida fue del 100%; esta proporción fue mucho menor en nuestra muestra (tan sólo en 2 de 24) y en ningún paciente se evidenció mucositis de grado 4. La otra asunción fue considerar la diferencia de la reducción de mucositis para la glutamina en un 25% con respecto al placebo. Esta diferencia en la magnitud del efecto terapéutico de la glutamina (o valor delta) se

estableció a partir de los hallazgos obtenidos en la búsqueda bibliográfica realizada pero referida a otras variables tales como la aparición de enteritis asociada a regímenes de quimioterapia en neoplasias hematológicas. El hecho de haber establecido el valor delta en un porcentaje inferior a 25% hubiera supuesto un mayor tamaño muestral y tal vez, la demostración de un efecto beneficioso de la glutamina frente a placebo; otra cuestión discutible es si la reducción de la aparición de mucositis en un porcentaje inferior al 25% es clínicamente relevante. No obstante, en la muestra parece existir cierta tendencia a la similitud de grados de mucositis en ambos grupos, e incluso algo favorable a la administración de glutamina. Esto hay que interpretarlo con mucha cautela, ya que no se alcanzó significación estadística.

Otra cuestión relevante a la vista de los resultados, es la idoneidad de la variable principal elegida.

Además de la evaluación objetiva del grado de mucositis según su aspecto *de visu* macroscópico existe una mucositis funcional, basada en una evaluación clínica de los síntomas del paciente, es decir subjetiva. Esta correlación clínica o funcional no se corresponde con el grado de mucositis “formal”. Así, algunos pacientes que presentan una mucositis grado I, es decir, mucosa eritematosa únicamente, sufrían disfagia para sólidos y líquidos severa que dificultaba la ingesta, frente a otros pacientes que presentando una mucositis grado III, sólo manifestaban una leve odinofagia. Es por ello que también se analizaron las diferencias entre los dos grupos eligiendo como variable la mucositis funcional, obteniendo los mismos resultados. No se encontraron diferencias ($p=0,198$). Podemos ver una distribución homogénea de los distintos grados de mucositis entre los dos grupos.

Desde el punto de vista estadístico, se analizó la correlación entre ambos tipos de mucositis y aunque se observó una relación directa entre ambas, tanto a las 3 como a las 6 semanas de tratamiento, no se ha demostrado que existe una correlación “perfecta” o estadísticamente significativa entre el grado de mucositis objetiva y funcional. Sin embargo, se evidenció un menor grado de mucositis en el grupo experimental. Estos hallazgos inducen a pensar que probablemente la variable más adecuada para un futuro ensayo fase 3 confirmatorio sea una variable combinada.

Por otra parte, es muy posible que la mucositis sea un evento adverso cuya prevención y tratamiento sea multifactorial y haya que actuar sobre varios puntos. Los mecanismos, tanto de génesis como de reparación de las lesiones de la mucositis, dependen de la activación de genes reparadores, por lo que no es posible descartar la existencia de fenómenos dependientes de la susceptibilidad genética individual -o incluso de carácter idiosincrásico- que se ha podido ver dañada por los agentes tóxicos que contienen tabaco y alcohol.

Con respecto al grado de radiodermatitis, nuestro estudio ha demostrado diferencias estadísticamente significativas a favor de la administración de la glutamina.

La radiodermatitis hallada en la piel cervical de los pacientes que reciben tratamiento es muchas veces invalidante y genera mucho discomfort en los pacientes. En la literatura no había nada publicado al respecto, por lo que se decidió incluir su evaluación como parte del objetivo principal. Según nuestros resultados, la administración de glutamina por vía oral reduce la severidad de la radiodermatitis producida por el tratamiento del cáncer en la piel del campo de radiación. Aunque la piel sea un tejido compuesto por células de recambio rápido, al igual que la mucosa oral (gastrointestinal), deben existir ciertos factores que hacen que funcione de distinta manera: las células de la piel no han sufrido el efecto del tabaco ni del alcohol, no ha sufrido una cirugía previa (en los casos en los que se realice) y la arquitectura celular es completamente distinta.

7.1.7. ANÁLISIS DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. **Dolor a la sexta semana de tratamiento.** En este caso se consideró el dolor como medida cuantitativa, de 0 a 10, según la escala visual analógica. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media del dolor en el grupo al que se le administró placebo y al grupo que recibió glutamina ($p=0,574$). Quizás esto se pueda explicar porque el dolor es una característica subjetiva, y nosotros esperábamos encontrar una reducción de la severidad de la mucositis objetiva. El dolor en esta enfermedad es también de etiología multifactorial, y lo que hubiéramos podido encontrar es una disminución del dolor, pero de forma indirecta, ya que dentro de las funciones de la glutamina, no es actuar dentro de la fisiología del dolor. Además en las distintas visitas del

estudio, y como parte del cuidado de estos enfermos durante el tratamiento de radioterapia, se les pautan analgésicos y antiinflamatorios de forma terapéutica y preventiva para mitigar el dolor que puedan tener, razón por la cual esa percepción del dolor que buscábamos pudiese estar alterada, estuvo enmascarada.

2. **Pérdida de peso a la sexta semana de tratamiento.** Tampoco se encontraron diferencias significativas entre la diferencia de peso a la sexta semana de tratamiento en los dos grupos de tratamiento ($p=0,526$). Este es un hallazgo también que no nos sorprende, ya que en casi la totalidad de los enfermos que reciben tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello, debida a la mucositis asociada, existe una gran dificultad para la ingesta que motiva a la toma de una dieta líquida o triturada, difícil de cuantificar o recoger en medida para intentar dar respuesta a este hallazgo.
3. **Momento y dosis de aparición de la mucositis.** No se encontraron diferencias significativas entre el momento y dosis de aparición de la mucositis ($p=0,726$). Este hallazgo tampoco sorprende, ya que no se han hallado diferencias en cuanto al grado de mucositis en los dos grupos. Pudiera existir una ligera tendencia hacia el grupo que recibió glutamina ya que de los seis pacientes que no desarrollaron mucositis, cuatro recibieron glutamina. Es posible que con un tamaño muestral más grande, este dato alcanzara significación.
4. **Efecto sobre el sistema inmunitario.** Se recogió la medida de los leucocitos totales de las analíticas realizadas en tres momentos del estudio, y este valor se tomó como reflejo del estado del sistema inmunitario de forma global. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a este valor, y creemos que como se indicó en el apartado de resultados, quizás convendría para estudios posteriores y poder analizar bien este dato, elegir un parámetro que refleje de forma más fidedigna este apartado.
5. **Efecto sobre la síntesis endógena de proteínas.** Al igual que con el objetivo secundario anterior, no se encontraron diferencias significativas, ya que tal vez no sea un parámetro que se vea afectado directamente por la administración de

glutamina. Tanto en este como en el objetivo anterior, existe una tímida tendencia hacia el grupo que recibió glutamina, a tener una media mayor de leucocitos y proteínas, que con un tamaño muestral mayor alcanzara significación.

6. **Progresión clínica del cáncer.** No se encontraron diferencias significativas entre la administración de glutamina o placebo en los dos grupos de tratamiento en cuanto a la progresión clínica de la enfermedad ($p=0,277$). Como mencionamos anteriormente, este hallazgo era algo que esperábamos. A este respecto tenemos que decir que 45 de los 49 pacientes estaban libres de enfermedad a los 6 meses, no teniendo valor pronóstico este dato ya que es un periodo de seguimiento muy corto, el tiempo en el que se esperan encontrar recidivas locorregionales, metástasis a distancia o aparición de otros tumores es dentro de los dos primeros años, y eso no era objeto de este estudio.

7.2. VALIDEZ EXTERNA

A continuación en este apartado, discutiremos acerca de la validez externa del estudio. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura relacionada con estudios de similares características para evaluar la eficacia del uso de la glutamina en la prevención y tratamiento de la mucositis oral o radiodermatitis inducida por el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

Hemos seleccionado 7 artículos desde el año 2000 hasta la fecha de hoy, que versan sobre 7 ensayos clínicos de similares características al nuestro. Se han excluido de esta revisión las publicaciones que no seguían el diseño de ensayo clínico. A continuación, en la tabla 35, se resumen las principales características de estos 7 ensayos clínicos y el nuestro, que se van a ser objeto de discusión en esta sección.

AUTOR	DISEÑO	POBLACIÓN	TTO	VARIABLE PRINCIPAL	RESULTADOS
HUANG, 2000	Piloto, aleatorizado Controlado con placebo	17 RT Grupo GLN 9 Grupo Placebo 8	GLN v.o.	Grado de mucositis oral	Diferencias a favor de Gln para mucositis objetiva. No diferencias para mucositis objetiva, ni dolor ni peso.
LEANDRO, 2006	Doble ciego, controlado con placebo	29 RT/QT Grupo GLN 14 Grupo Placebo 15	L-Ala L-Gln IV	Mucositis	Diferencias significativas entre los dos grupos a favor de GLN en las variables a estudio.
SARUMATH, 2012	Aleatorizado, controlado	26 RT Grupo GLN 11 Grupo Placebo 15	GLN vo	Grado de mucositis oral	Diferencias a favor de GLN en cuanto a las variables estudiadas.
Al-Zahawi, 2013	Controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego	46 RT Grupo GLN 23 Grupo Placebo 23	GLN v.o.	Grado de mucositis oral	Diferencias a favor de la GLN
Chattopadhyay, 2014	Controlado aleatorizado	70 RT Grupo GLN 35 Grupo Placebo 35	GLN v.o.	Grado de mucositis oral	Diferencias a favor de GLN en algunas de las variables estudiadas
IMAI, 2014	Fase 2, aleatorizado, controlado, abierto	34 RT/QT. Grupo GLN 16 Grupo Placebo 18	HMG/ Arg/ Gln I.V.	% RD G 3	No hubo diferencias entre ambos grupos. Sí para otras variables.
Tsujimoto, 2015	Aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	40 RT/QT Grupo GLN 20 Grupo Placebo 20	GLN v.o.	Grado de mucositis oral	Diferencias a favor de la GLN
Nuestro estudio, 2015	Aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	50 RT/QT Grupo GLN 25 Grupo Placebo 24	GLN v.o.	Grado de mucositis oral y radio-dermitis	Diferencias a favor de la GLN solo para la radio-dermitis

Tabla 35. Resumen de la revisión bibliográfica de ensayos clínicos similares al nuestro en últimos 15 años.

7.2.1. PRINCIPALES HALLAGOS DE LOS ENSAYOS PUBLICADOS

1. El primer trabajo, publicado en el año 2000 por Huang y cols.¹⁷⁰, consistió en un estudio piloto, aleatorizado, simple ciego, controlado con placebo, en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello y cuyo tratamiento consistió en radioterapia primaria o adyuvante, con una dosis máxima recibida de 45Gy. Su tamaño muestral fue de 17 pacientes. Sus resultados fueron los siguientes: La duración de la mucositis oral objetiva grado 1 ($p=0,0097$), grado 2 ($p=0,0232$) y grado 3 ($p=0,0168$) fue más corta en el grupo que recibió glutamina. El grado máximo (media) de la mucositis oral objetiva fue menos grave en el brazo de la glutamina (1,6 Vs 2,6) ($p=0,0058$). La glutamina no redujo ni la duración ni la gravedad de la mucositis oral subjetiva, salvo en la duración de la mucositis grado 3 ($p=0,0386$). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la necesidad de medicación analgésica ni en el dolor ($p= 0,5374$). Tampoco hubo diferencias en el peso corporal entre ambos grupos ($p=0,8070$).
2. El segundo estudio fue publicado en 2006 por Leandro y cols.¹⁷¹ del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, en Buenos Aires. Fue un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo con 29 pacientes que recibieron radioquimioterapia concomitante y se administró un compuesto por vía intravenosa de L-Alanina y L-Glutamina a un brazo de tratamiento y a otro placebo. La variable principal fue la incidencia de mucositis (media de las tres puntuaciones más altas) al final del tratamiento. Los resultados pusieron de manifiesto una diferencia significativa en la incidencia de mucositis desarrollada por los pacientes que recibieron placebo comparada con los que recibieron el tratamiento activo ($p=0,035$). El número de pacientes con mucositis grave ($>1,49$) fue superior en el grupo placebo (67% vs. 14%, $p=0,007$). Los pacientes que recibieron L-alanil-L-glutamina experimentaron menos dolor que los del grupo placebo (1.3/10 vs. 6.3/10, $p=0,008$) y menos necesidad de sonda nasogástrica (14% vs. 60%, $p=0,020$).
3. El tercer trabajo, publicado en el *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* en 2012 por Sarumathy S y cols.¹⁷², es un ensayo clínico, aleatorizado, controlado en 26 pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y

cuello y que recibieron radioterapia. Se administró una dosis de glutamina de 5 gr diarios durante el tratamiento. La variable principal fue el grado de mucositis alcanzado. Los pacientes con edades comprendidas entre 51-60 años presentaban más riesgo de desarrollar cáncer de cabeza y cuello. El grado máximo de mucositis (media) fue de 2 y 2,93 en los grupos de glutamina y control, respectivamente ($p < 0,05$). El inicio de la mucositis grado 1 y 2 se demoró en el grupo que recibió glutamina, alcanzando la diferencia significación estadística. Los acontecimientos adversos fueron de leves a moderados en este grupo, aunque no hubo diferencias.

4. El cuarto estudio seleccionado fue publicado por Al-Zahawi y cols.¹⁷³, consistió en un ensayo clínico, controlado con placebo, doble ciego, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, sometidos a radioterapia. Su tamaño muestral fue de 46, divididos en dos grupos de 23, a los cuales se les administró 30 gr de glutamina al grupo experimental. Su variable principal fue el grado de mucositis oral. La glutamina redujo de forma significativa la aparición y/o gravedad de la mucositis oral en las semanas 4 y 5 frente al placebo. El grado medio de mucositis en el grupo placebo fue de 1,65 que se redujo a 0,87 en los que recibieron glutamina ($p = 0,001$). El efecto protector de la glutamina empezó a detectarse a partir de la tercera semana de administración.
5. El quinto artículo escogido ha sido el publicado por Imai y cols.¹⁷⁴ en 2014. Es un ensayo clínico fase 2, aleatorizado, controlado con placebo y abierto, en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, en los que los 16 pacientes que formaron el grupo experimental recibieron el suplemento HMG/Arg/Glutamina. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que desarrolló dermatitis grado 3 o más. Los resultados no demostraron diferencias entre los dos grupos ($p = 0,44$), aunque se hallaron diferencias en las dermatitis grado 1 y 2 y en cuanto a la duración de las mismas, que se redujo en el brazo experimental ($p < 0,05$).
6. El sexto trabajo fue publicado por Chattopadhyay y cols.¹⁷⁵, y en él se expuso un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, en el que se escogió una muestra de 70 pacientes, en dos grupos de 35 cada uno, y donde al grupo experimental

se les administró 10 gr de glutamina diarios. La variable principal fue el grado de mucositis al final del tratamiento. Los resultados fueron los siguientes: 32 pacientes del grupo de glutamina y 34 del grupo control desarrollaron mucositis. No hubo diferencias entre los pacientes que desarrollaron mucositis grado 1 y grado 2. El número de pacientes que desarrolló mucositis grado 3 (14,29%) y 4 (2,86%) fue significativamente menor en el grupo de la glutamina. La duración media de la mucositis grado 3 y 4 también fue significativamente menor en el grupo de glutamina y el inicio de la mucositis, más precoz en el grupo sin intervención.

7. El séptimo y último trabajo incluido en nuestra revisión bibliográfica es el más reciente, publicado en 2015 por Tsujimoto y cols.¹⁷⁶. Se trata de un ensayo clínico, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego. Se incluyeron pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de faringe o laringe que fueron tratados con radioquimioterapia concomitante. El tamaño muestral fue de 40, divididos en dos grupos de 20 pacientes, a los cuales se les administró en el grupo experimental 30 gr de glutamina diarios. La variable principal fue el grado de mucositis. Todos los pacientes desarrollaron mucositis. Ningún paciente desarrolló mucositis de grado 4 en el grupo de glutamina frente al 25% de los que lo hicieron en el grupo que recibió placebo. Se observó mucositis de grado 2 en el 10% y 0% de los pacientes que recibieron glutamina y placebo, respectivamente ($p=0,023$). La glutamina redujo significativamente el grado de mucositis máximo (glutamina $2,9\pm0,3$; placebo, $3,3\pm0,4$; $p=0,005$).

7.2.2. DISCUSIÓN CON LOS ENSAYOS CLÍNICOS PUBLICADOS

En general, se puede observar que en la mayoría de las publicaciones se describen resultados favorables a la administración de la glutamina, y que los resultados de nuestro estudio no resultan congruentes con lo expuesto en gran medida en la literatura. No obstante, existen algunos aspectos de los ensayos clínicos publicados que son cuestionables y que detallaremos a continuación:

1. El primer estudio (Huang y cols) fue un estudio piloto, aleatorizado, controlado con placebo, pero con enmascaramiento simple, frente al diseño doble ciego de

nuestro estudio. La dosis y forma de administración de glutamina por vía oral fue distinta, con una dosis insuficiente y a los pacientes se les instó a enjuagarse con la solución de glutamina, no existiendo ingesta de la misma. El tamaño muestral fue muy limitado (sólo 17 pacientes) La mucositis se evaluó en el momento en el que habían recibido 45 Gy, sin haber alcanzado aún la dosis máxima de radioterapia, hecho que obviamente, genera un sesgo importante. La evaluación fue realizada por varios evaluadores sin que la publicación especifique quienes fueron y si estuvieron cegados. Los resultados no fueron concluyentes para todas las variables y el grado de mucositis se consideró como variable cuantitativa.

2. En el segundo estudio, publicado en 2006, se evaluó el uso de un suplemento de glutamina por vía intravenosa. Por ello, los resultados no son comparables con los de nuestro estudio, porque la acción fisiológica de la glutamina administrada por esta vía es distinta. Además fue un estudio no aleatorizado, con un tamaño muestral muy limitado. La elección de la variable principal (grado de mucositis medido como la media de los tres valores más altos) no parece una medida correcta, ya que se eliminan los demás valores de la muestra y el grado así obtenido no parece ser representativo del total de la muestra. El estudio considera como mucositis severa la que es mayor a 1,49, sin que se explique en el artículo la razón para esta consideración. A nosotros este valor no nos parece adecuado con la realidad clínica.
3. En el tercer estudio, de Sarumathy y cols, publicado en el *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, se describe un ensayo clínico con un tamaño muestral de 26 sujetos, con una dosis administrada de glutamina muy baja (10 gramos diarios). No hubo enmascaramiento alguno y fue aleatorizado. La variable principal se midió como variable como cuantitativa. No se hace referencia a la forma de evaluación del grado de mucositis.
4. En el cuarto trabajo, publicado en *Journal Bagh College Dentistry* en 2013, por Al-Zahawi y cols, se describe el estudio que a nuestro juicio mejor realizado está y mayor validez interna tiene. Fue un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado. Con un tamaño muestral de 46 sujetos, divididos en dos

grupos, la dosis de glutamina y forma de administrarla fue la misma que nuestro estudio. La población a estudio fue elegida dentro de pacientes que únicamente recibieron radioterapia y con una dosis máxima de 50Gy. La evaluación del grado de mucositis fue llevada a cabo por dos dentistas. La variable principal fue tomada como cuantitativa a la hora de realizar los análisis. Los valores medios de mucositis se acercan bastante a los encontrados en nuestro estudio, y resultan menos favorables que en los otros estudios analizados.

5. En el quinto artículo seleccionado, se describe un estudio de Imai y cols, publicado 2014, en el *Japanese Journal of Clinical Oncologic*, de las siguientes características: ensayo clínico, en fase 2, controlado y sin enmascaramiento. El tamaño muestral fue de 34 pacientes, escogidos de una población de enfermos que recibieron radioquimioterapia. Se les administró un suplemento de hidroximetilbutirato, arginina y glutamina. La variable principal fue el grado de radiodermatitis grado 3.
6. En el sexto trabajo, realizado por Chattopadhyay y cols en 2014, publicado en al *South Asian Journal Cancer*, se describe un ensayo clínico controlado, aleatorizado y sin enmascaramiento. EL tamaño muestral es el más grande de toda la selección, 70 sujetos. La dosis de glutamina administrada fue menor y sólo los días en que se aplicaba radioterapia. No se hace referencia a quien evaluó el grado de mucositis, variable principal del estudio, y esta fue tomada de forma cuantitativa para realizar el análisis estadístico. Los resultados obtenidos son bastante dispares.
7. En el séptimo y último trabajo, publicado en 2015 en *Oncology Reports* por Tsujimoto y cols, se describe un ensayo clínico controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego, cuyo tamaño muestral fue de 40 sujetos. Fueron elegidos de un grupo de pacientes diagnosticados de cáncer de rinofaringe, orofaringe, hipofaringe y laringe; es por ello que la dosis de radioterapia que recibirán en la cavidad oral no fue homogénea. La evaluación fue mediante laringoscopia y por investigadores otorrinolaringólogos. No se especifica claramente en qué momento se realizaron las medidas de la variable principal. Esta fue tomada como variable cuantitativa para realizar el análisis estadístico.

En ese estudio se obtuvo un porcentaje del 25% de mucositis grado 4 en el grupo placebo; en nuestro estudio, no se registró ninguna mucositis grado 4.

En general, de las consideraciones expuestas sobre el diseño de los ensayos similares al nuestro se puede concluir que los resultados son difícilmente comparables a nuestro estudio, ya que existen deficiencias en el diseño de estos estudios. Este hecho no invalida los hallazgos de nuestro estudio, sino que plantea la necesidad de realizar un ensayo fase 3 confirmatorio, con un tamaño muestral adecuado y una variable principal más orientada a la obtención de resultados clínicos que estadísticos.

Por último en este apartado, también queremos hacer una serie de consideraciones que hemos observado en estos estudios:

- A la hora de realizar un ensayo clínico, lo más importante, además de intentar reducir al máximo los sesgos de enmascaramiento, evaluación, aleatorización, es seleccionar la variable principal de forma correcta. Una vez que hemos escogido cuál va a ser esta, debemos seleccionar de forma adecuada el tamaño muestral. Estos dos valores están íntimamente relacionados. Y aquí lo más importante es el valor (δ) delta elegido, es decir, la magnitud de la diferencia que se considera clínicamente relevante. Estos parámetros no han sido detallados en ninguno de los trabajos. Asumimos que en este punto podría residir el hecho de que nuestro estudio no haya podido detectar diferencias significativas, asumiendo un valor delta demasiado elevado, y como hemos dicho anteriormente, nuestro estudio no ha sido capaz de recoger variaciones esperadas inferiores al 25 % asumido.
- Desde el principio tuvimos muy claro que íbamos a tomar la variable principal de forma cualitativa para realizar el análisis estadístico, ya que creemos que reproduce de forma mucho más fiel a la realidad y a la clasificación su propio valor. Todos los ensayos publicaron consideraron la variable principal como una variable cuantitativa.

- Apenas en dos estudios, la evaluación se realiza por dos evaluadores, que sean siempre los mismos. En un caso son dos evaluadores dentistas, y en el otro, son dos investigadores otorrinolaringólogos.
- En varios estudios, la fuente de radiación aplicada aún sigue siendo el Cobalto⁶⁰ en lugar de radioterapia procedente de aceleradores lineales de electrones, que han demostrado producir una toxicidad mucho menor. Esto podría explicar que en algunos de estos estudios se alcancen tantas mucositis grado 3 y 4, y por ello se hayan encontrado diferencias entre glutamina y placebo.
- La mayoría de los ensayos publicados están realizados en pacientes asiáticos, en los que la epidemiología del cáncer de cabeza y cuello difiere de la población occidental, por las diferencias raciales y de costumbres. Esto también puede haber influido en los resultados que obtuvieron y que sean distintos con los nuestros.

7.3. CONSIDERACIONES FINALES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

Finalmente, deseamos realizar una serie de consideraciones que hemos atesorado tras la realización de este estudio de investigación. Como ya se detalló en el capítulo de Acreditaciones del Proyecto, este ensayo obtuvo financiación en la Convocatoria de ayudas para proyectos de investigación clínica de carácter no comercial con medicamentos del Ministerio de Sanidad del año 2012. En este sentido, nos gustaría recalcar que este trabajo fue el primer ensayo clínico con medicamentos de carácter independiente realizado en el Hospital Universitario Puerta del Mar. Haciendo referencia al carácter no comercial de nuestro estudio debemos agradecer la colaboración que en todo momento nos ofreció Nutrición Médica S.L, y que asumió los gastos de fabricación de los 50 lotes de tratamiento y el seguro de responsabilidad civil obligatorio durante la realización del estudio.

La realización de ensayos clínicos de carácter no comercial bien diseñados es, en ocasiones, la única forma de responder a una pregunta clínicamente relevante y que, lamentablemente, carece de interés para la investigación comercial.

Tanto la fase previa a la puesta en marcha del ensayo (redacción y diseño del protocolo, cuaderno de recogida de datos, gestión de la póliza de seguros, solicitud de autorización a la AEMPS, solicitud de evaluación por el CEI), como la propia realización del ensayo (reclutamiento de los pacientes, seguimientos, notificación de acontecimientos adversos y notificaciones administrativas a la AEMPS y al CEI) han supuesto el aprendizaje de numerosos conceptos metodológicos, éticos y legales, con los que el doctorando no había tenido contacto previamente, y en definitiva, han sido los aspectos fundamentales de investigación en los que se ha basado esta Tesis Doctoral.

La realización de un ensayo clínico con medicamentos por un investigador independiente que se erige en promotor –como ha sido este caso- requiere la adquisición y puesta en práctica de numerosos conocimientos de muy diferentes ámbitos, que han permitido aprender y desarrollar al doctorando numerosas habilidades y tareas, más allá de la actividad propiamente clínica e investigadora.

Finalmente, esta Tesis Doctoral abre la puerta a que se realicen más estudios, que intenten mejorar las deficiencias que hayamos podido cometer. Creemos que serían necesarios estudios confirmatorios, multicéntricos y con una variable principal más adecuada con el evento a estudio. Se debería escoger una variable principal combinando datos de mucositis oral clínica y subjetiva. También habrían de considerarse las variables secundarias a la hora de escoger el tamaño muestral. Un aspecto poco analizado en la literatura sería diseñar un estudio para averiguar la influencia que puede tener la administración de glutamina sobre calidad de vida de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

8. CONCLUSIONES

- 1.** La suplementación con glutamina vía oral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia o radioquimioterapia concomitante no reduce el grado de mucositis oral de forma estadísticamente significativa en ningún momento del estudio comparado con el grupo placebo.
- 2.** La severidad de la mucositis mostró una distribución homogénea entre ambos grupos de estudio. Sin embargo, en el grupo que recibió la glutamina, el número de pacientes con mucositis de grado 3 fue menor y el número de pacientes con mucositis de grado 0 fue mayor. No se registró ningún caso de mucositis de grado 4 en ninguno de los dos grupos.
- 3.** Al comparar la correlación entre la mucositis objetiva y funcional no se evidenciaron diferencias entre ambos grupos, aunque se registró un menor grado de mucositis funcional en el grupo que tomó la glutamina.
- 4.** Los pacientes que recibieron la glutamina por vía oral presentaron una reducción estadísticamente significativa en el grado de radiodermatitis durante la duración del tratamiento comparado con el grupo placebo.
- 5.** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al dolor percibido, reducción del peso corporal, retraso en la aparición de mucositis oral, reducción del conteo de leucocitos, reducción del número total de proteínas y progresión clínica de la enfermedad en los pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia o radioquimioterapia concomitante que recibieron la glutamina por vía oral comparados con los que recibieron el placebo.
- 6.** La glutamina es un medicamento seguro y bien tolerado. Los acontecimientos adversos registrados fueron leves en cuanto a gravedad e intensidad y se relacionaron con el perfil de seguridad de los quimioterápicos empleados, sin que ningún paciente requiriera la suspensión del tratamiento experimental.

7. En la literatura existen muy pocos ensayos clínicos publicados sobre el papel de la glutamina en la prevención y tratamiento de la mucositis oral y radiodermatitis inducida por radio y radioquimioterapia concomitante. Tras el análisis de los artículos se deduce que estos son difícilmente comparables a nuestro estudio debido a las deficiencias de diseño, por lo que sería necesario realizar ensayos confirmatorios en fase 3, con tamaño muestral adecuado y mejor selección de variables clínicas para establecer la verdadera influencia de la glutamina en la incidencia, duración y severidad de la mucositis y radiodermatitis.
8. La administración de glutamina es un tratamiento simple y sencillo que puede ser potencialmente útil en la prevención de la radiodermatitis, aunque se precisarían más estudios para sentar su recomendación en los protocolos terapéuticos. Los hallazgos de nuestro estudio sugieren que muy posiblemente la prevención de la mucositis oral tenga una causa multifactorial obedeciendo tanto a factores nutricionales como a factores dependientes de la susceptibilidad genética individual.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Conley J, Sadoyama JA. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: a review of 90 patients. *Arch Otolaryngol* 1973;97:330-333.
- 2 Crissman JD, Gluckman J, Whiteley J. Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth. *Head and Neck Surg* 1980;3:2-7.
- 3 Friedlander PL, Schantz SP, Shaha AR. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched pair analysis. *Head and Neck* 1998;20:363-368.
- 4 Quer M, León X, Orús C, Recher K, Gras JR. Análisis de 2.500 carcinomas escamosos de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaring Esp* 2001; 52: 201-205.
- 5 Kraus DH, Vastola AP, Huvos AG. Surgical management of squamous cell carcinoma of the base of the tongue. *Am J Surg* 1993; 166: 384-388.
- 6 Ernani V, Saba NF. Oral Cavity Cancer: Risk Factors, Pathology, and Management. *Oncology*. 2015;89(4):187-95.
- 7 Moore S, Johnson N, Pierce A, Wilson D. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and etiology. *Oral Dis*. 1999; 5(3):185-95.
8. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a casual association between human papillomavirus and subset of head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92:709-720.
- 9 Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Francheschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005; 14:467-75.
- 10 Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV 16-associated head and neck cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2007;99:1801-10.

- 11 D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356: 1944-56.
- 12 Schlecht NF, Burk RD, Adrien L, et al. Gene expressions profiles in HPV-infected head and neck cancer. *The Journal of Pathology* 2007; 213:283-93.
- 13 William I Wei, Jonathan ST Sham. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2005; 365:2041-54.
- 14 Honorato J, Rebelo MS, Dias FL, Camisasca DR, Faria PA, Azevedo E Silva G, Lourenço SQ. Gender differences in prognostic factors for oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(10):1205-11.
- 15 Monteiro LS, Antunes L, Bento MJ, Warnakulasuriya S. Incidence rates and trends of lip, oral and oro-pharyngeal cancers in Portugal. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(4):345-51.
- 16 Peters TT, van Dijk BA, Roodenburg JL, van der Laan BF, Halmos GB. .Relation between age, comorbidity, and complications in patients undergoing major surgery for head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21(3):963-70.
- 17 Nakajima I. Etiology and treatment for laryngeal cancer. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2014;117(11):1367-75.
- 18 WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definitions of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*.1978; 46:518-39.
- 19 Martin GC, Brown JP, Eifler CW, Houston GD.J Oral leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use. *Am Dent Assoc*. 1999; 130(7):945-54.
- 20 Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J OralPathol Med*. 2015 Jul 20.

- 21 Mayorga F, Rollón A, Infante P, González JD, García-Perla García A, García Perla A: Cáncer orofacial: Estudio descriptivo y de supervivencia. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial* 1999; 21 (4): 190-197.
- 22 Yuen AP, Lam KY, Wei WI. A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. *Am J Surg* 2000; 180: 139-143.
- 23 Kalnins IK, Leonard AG, Sako K. Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 1977; 134: 450-454.
- 24 Fakih AR, Rao RS, Borges AM. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1989; 158: 309-313.
- 25 Franceschi D, Gupta R, Spiro RH. Improved survival in the management of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1993; 166: 360-365.
- 26 Navarro Vila C, Cuesta Gil M, López de Atalaya Gutiérrez J: Tratamiento multidisciplinario de los tumores malignos de la cavidad oral. En: A. Bascones (ed). *Tratado de Odontología*. Ed. Smithkline Beecham, Madrid 1998: 4003-4015.
- 27 Pfister DG, Spencer S et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Head and neck cancer. Version 1 .2015. En: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. Acceso 9 de agosto de 2015.
- 28 Patel SG, Shah JP TNM staging of cancers of the head and neck: striving for uniformity among diversity. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55(4):242-58; quiz 261-2, 264.
- 29 Milián Masanet A, González Moles A: Tumores malignos de la mucosa oral. En: Echeverría JJ, Cuenca F (eds.) *Manual de Odontología*. Ed. Masson-Salvat. Barcelona, 1995: 143-150.
- 30 Remmler D, Medina JE, Byers RM. The treatment of choice for squamous carcinoma of the tonsillar fossa. *Head and Neck Surg* 1985; 7: 206-211.

- 31 Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of “positive margins” in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head and Neck Surg* 1978; 1: 107-111.
- 32 Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg* 1990; 160: 410-414.
- 33 Teichgraeber JF, Clairmont AA. Incidence of occult metastasis for cancer of the oral tongue and floor of the mouth: treatment rationale. *Head and Neck Surg* 1984; 7: 15-21.
- 34 Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990; 66: 109-113.
- 35 Brazilian Head and Neck Study Group. Results of a prospective trial on elective modified radical classical versus supraomohyoid neck dissection in the management of oral squamous carcinoma. *Am J Surg* 1998; 176: 422-427.
- 36 Hugues CJ, Gallo O, Spiro RH. Management of occult neck metastasis in oral cavity squamous carcinoma. *AM J Surg* 1993; 166: 380-383.
- 37 Quivey JM: The role of radiation therapy in maxillofacial malignancy. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 1993; 5(2):291-301
- 38 Shah JP, Cendon RA, Farr HW. Carcinoma of the oral cavity- factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976; 132: 504-507.
- 39 Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DB. Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 17-21.
- 40 Busch CJ, Tribius S, Schafhausen P, Knecht R. The current role of systemic chemotherapy in the primary treatment of head and neck cancer. *Cancer Treat Rev*, 2015;41(3):217-21.

- 41 Kramer AM: The role of chemotherapy in head and neck malignancy. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 1993; 5 (2): 303-317
- 42 Bar-Ad V, Palmer J, Yang H, Cognetti D, Curry J, Luginbuhl A, Tuluc M, Campling B, Axelrod R . Current management of locally advanced head and neck cancer: the combination of chemotherapy with locoregional treatments. *Semin Oncol* 2014;41(6):798-806.
- 43 Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(24):2081-6.
- 44 Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet.* 2000 Mar 18; 355(9208):949-55.
- 45 Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(5):999-1004.
- 46 Russi EG, Moretto F, Rampino M, Benasso M, Bacigalupo A, De Sanctis V, Numico G, Bossi P, Buglione M, Lombardo A, Airolidi M, Merlano MC, Licitra L, Denaro N, Pergolizzi S, Pinto C, Bensadoun RJ, Girolomoni G, Langendijk JA. Acute skin toxicity management in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and chemotherapy or EGFR inhibitors: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2015;15: S1040-8428
- 47 Brown RS, Miller JH, Bottomley WK: A retrospective oral/dental evaluation of 92 head and neck oncolog-9 y patients, before, during and after irradiation therapy. *Gerodontology* 1990; 9(2): 35

48 García-Rozado A, Marí A, Pericot J: Radioterapia y quimioterapia. En: R. Martín-Granizo (Ed). Manual de Residentes de Cirugía Oral y Maxilofacial. Ed. SmithKline-Beecham. Madrid, 1997: 1169-1191.

49 Larson DL, Lindberg RD, Lane E. Major complications of radiation therapy in cancer of the oral cavity and oropharynx. Am J Surg 1983; 146: 531-536.

50 Mano A, Rebelo H: Complicaciones de la radioterapia cervicofacial: prevención, diagnóstico y tratamiento multidisciplinario. Avances en Odontoestomatología 1991; 7: 389-396.

51 Whitmyer CC, Waskowski JC, Iffland HA: Radiotherapy and oral sequelae: preventive and management protocols. J-Dent-Hyg 1997; 71(1): 23-9.
186

52 Joyston-Bechal S: Management of oral complications following radiotherapy. Dent-Update. 1992; 19(6): 232-4, 236-8.

53 Evans JF, Shah JP. Epidermoid Carcinoma of the palate. Am J Surg 1981; 142: 451-455.

54 De Freitas Cuba L, Salum FG, Cherubini K, de Figueiredo MA. Antioxidant agents: a future alternative approach in the prevention and treatment of radiation-induced oral mucositis? Altern Ther Health Med, 2015;21(2):36-41.

55 Infante P, García Perla A, Mayorga F, Espín F, Marín R.: Enfermedades de las glándulas salivales. Medicina Integral 1995; 26: 62-67.

56 Filippi A, Geiger G. Destrucción extensa de la sustancia dura de los dientes libres de caries en pacientes irradiados. Quintessence (ed. Esp.) 1993; 6 (8): 525-529.

57 Berini Aytés L, Gay Escoda C, Sánchez Garcés MA: Osteorradionecrosis. En: Gay C y Berini L (Eds). Cirugía Bucal. Ed. Ergón. Madrid, 1999: 731-748.

- 58 Carl W. Local radiation and systemic chemotherapy: preventing and managing the oral complications. *J Am Dent Assoc.* 1993; 124(3): 119-23.
- 59 Lockhart PB, Clark J. Pretherapy dental status of patients with malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 236-241
- 60 Oñate RE y Bermejo A. Asistencia odontológica pacientes oncológicos. En: Bullón P, Machuca G: *Odontología en Pacientes Medicamente Comprometidos*. Ed. Normon. Madrid, 1995: 387-414.
- 61 Silvestre-Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez MA. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Medicina Oral* 1998; 3: 136-147.
- 62 Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, Le ND, Phillips N, Stevenson-Moore P, Osoba D. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head-Neck* 1999; 21(1): 1-11.
- 63 Jansma J, Vissink A, Bouma J, Vermey A, Panders AK, Gravenmade EJ. A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes. *Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys* 1992; 24(2): 359-67.
- 64 Carl W. Oral complications of local and systemic cancer treatment. *Curr-Opin-Oncol* 1995;7(4): 320-4.
- 65 Lilly SG, Lilly GE, Marek CL. Medical oncology in the management of head and neck cancers. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 1997; 9 (3): 433-450.
- 66 Bruce et al. Fármacos antineoplásicos. En: Hardman JG, Limbird LE (Ed). Goodman & Hilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Décima Edición. Vol II. McGraw Hill. México, 2003:1405-1476

67 Ficha técnica de Fluoro-uracil 50mg/ml, solución inyectable. En: www.aemps.gob.es. Acceso: 3 de agosto de 2015.

68 Ficha técnica de Carboplatino Accord 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG. En: www.aemps.gob.es. Acceso: 3 de agosto de 2015.

69 Ficha técnica de Cisplatino Pharmacia 1mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG. En: www.aemps.gob.es. Acceso: 3 de agosto de 2015.

188

70 Ficha técnica de Abraxane 5 mg/ml polvo para suspensión para perfusión. En: www.aemps.gob.es. Acceso: 3 de agosto de 2015.

71 Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-Induced and/or Radiation Therapy-Induced Oral Mucositis. Complicating the Treatment of Cancer. *Neoplasia* 2004;6(5):423-431.

72 Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. *J Support Oncol* 2006;4(suppl 1):009–013.

73 Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology* 1998;34:39-43.

74 Peterson DE. Research advances in oral mucositis. *Current opinion in Oncology* 1999; 11: 261-266.

75 Schubert MM, Epstein JB, Peterson DE. Oral complications of cancer therapy. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ: *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc, 1998; 644-55.

76 Epstein JB, Chow AW. Oral complications associated with inmunosupression and cancer therapies. *Infectious Disease Clinics of North America* 1999; 13:901-23.

77 Schubert MM, Peterson DE, Lloid ME. Oral complications. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds.: Hematopoietic Cell Transplantation. 2nd ed. Malden, Mass: Blackwell Science Inc, 1999; 751-63.

78 Toljanic JA, Bedard JF, Larson RA, et al. A prospective pilot study to evaluate a new dental assessment and treatment paradigm for patients scheduled to undergo intensive chemotherapy for cancer. *Cancer* 1999; 85: 1843-8.

79 De Pauw BE, Donnelly JP. Infections in the immunocompromised host: general principles. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds.: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone, 2000; 3079-90.

80 Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JL, de Vries EG. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res*. 2006; 85(8):690-700.

81 Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology* 2003; 66:253-62.

82 Sonis ST, Costa JW Jr, Evitts SM, et al. Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. *Oral surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and endodontology* 1992; 74:749-55.

83 Sonis ST, Lindquist L, Van Vugt A, et al. Prevention of chemotherapy-induced ulcerative mucositis by transforming growth factor beta 3. *Cancer Research* 1994; 54:1135-8.

84 Sonis S, Muska A, O'Brien J, et al. Alteration in the frequency, severity and duration of chemotherapy-induced mucositis in hamsters by interleukin-11. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology* 1995; 31B: 261-6.

85. Keith JC Jr, Albert L, Sonis ST, et al. IL-11 a pleiotropic cytokine: exciting new effects of IL-11 on gastrointestinal mucosal biology. *Stem Cells* 1994; 12 (S1): 79-89.
- 86 Vélez I, Tamara LA, Mintz S. Management of oral mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy: an update. *Quintessence Int.* 2004;35(2):129-36.
- 87 Arias de la Vega F, Domínguez Domínguez MA, Romero Rojano P. Cuidados de soporte en tratamiento radioterápico de tumores de cabeza y cuello. En *Guía de tratamiento oncológico del cáncer de cabeza y cuello*. Editor Jorge Contreras Martínez. Medical Practice Group. 2008; 257-70.
- 88 Sutherland SE, Browman GP. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2001; 49: 917-30.
- 89 Budihna M, Skrk J, Smid L, et al. Tumor cell repopulation in the rest interval of Split course radiation treatment. *Strahlenther Onkol* 1980; 156: 402-8.
- 90 Maciejewski B, Preuss-Bayer G, Trott KR. The influence of the number of fractions and off overall treatment time on local control and late complication rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* 1983; 9:321-8.
- 91 Vikram B, Mishra UB, Strong EW, et al. Patterns of failure in carcinoma of the nasopharynx: I (Failure at the primary site). *International Journal of Radiation, Biology and Physics* 1985; 11: 1455-9.
- 92 Overgaard J, Hjelm-Hansen M, Johansen LV, et al. Comparison of conventional and Split-course radiotherapy as primary treatment in carcinoma of the larynx. *Acta oncológica* 1988; 25:147-52.
- 93 Maciejewski B, Withers HR, Taylor JM, et al. Dose fractionation and regeneration in radiotherapy for the cancer of the oral cavity and oropharynx: Tumor dose-response and repopulation. *International Journal of Radiation Oncology Biology and Physics* 1989; 16: 831-43.

- 94 Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: First report of RTOG 9003. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2000; 48:7-16.
- 95 Olmi P, Crispino S, Fallai C, et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: Conventional radiotherapy vs accelerated hyperfractionated radiotherapy vs concomitant radiotherapy and chemotherapy. A multicentre randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2003; 55: 78-92.
- 96 Suwinski R, Sowa A, Ruitkowski T, et al. Time factor in postoperative radiotherapy: A multivariate locoregional control analysis in 868 patients. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2003; 56: 399-412.
- 97 Milas L, Mason KA, Liao Z, et al. Chemoradiotherapy: Emerging treatment improvement strategies. *Head & Neck* 2003; 25: 152-67.
- 98 Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 933-40.
- 99 Overgaard J, Mohanti BK, Bhaskar S, et al. A randomized trial with 908 patients evaluating the importance of accelerated versus conventional fractionated radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: First results of the IAEA.ACC Study Group. *European Journal of Cancer* 2005; 3 (S): 13.
- 100 Bourhis J, Lapeyre M, Tortochaux J, et al. Phase III randomized trial of very accelerated radiotherapy compared with conventional radiotherapy in squamous cell head and neck cancer: A GORTEC trial.- *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 2873-8.

- 101 Nuran SB, Jolyon H, Branislay J. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2007; 68:654-61.
- 102 Merlano M, Marchetti G. Radiochemotherapy in head and neck cancer. *Cancer Treatment reviews* 2003; 29:291-6.
- 103 Verdi CJ. Cancer therapy and oral mucositis .*Drug Safety* 1993; 9:185-95.
- 104 Chang VT, Ingham J. Symptom control. *Cancer Investigation* 2003; 21:564-78.
- 105 Andreassen CN, Grau C, Lindegaard JC. Chemical radioprotection: a critical review of amifostine as a cytoprotector in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology* 2003; 13:62-72.
- 106 Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis- causes and possible treatments. *Alimentary Pharmacology Therapeutics* 2003; 18:853-74.
- 107 De Pauw BE. Practical modalities for prevention of fungal infections in cancer patients. *European Journal of Clinical Microbiological Infectious Diseases* 1997; 16:32-41.
- 108 Denning DW, Donnely JP, Hellreigel KP, Ito J, Martino P, Van'tWout JW. Antifungal prophylaxis during neutropenia or allogenic bone marrow transplantation: what is the state of the art? *Chemotherapy* 1992; 38(S1): 43-9.
- 109 White M. Antifungal prophylaxis. *Current Opinion in infectious Diseases* 1993; 6:737-43.
- 110 Lortholary O, Dupont B. Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. *Clinical Microbiological Review* 1997; 10:477-504.

- 111 Stevens DA. Therapy for opportunistic fungal infections: past, present and future. *Indian Journal of Cancer* 1995; 32:1-9.
- 112 Symonds RP. Treatment induced mucositis: an old problem with no remedies. *British Journal of Cancer* 1998; 77: 1689-95.
- 113 Kowanko I, Long L, Hodgkinson B, Evans D. The effectiveness of strategies for preventing and treating chemotherapy and radiation induced oral mucositis in patients with cancer. *Joanna Briggs Institute for Evidence Based Nursing Midwifery*, 1998; 1-84.
- 114 Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head and neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2001; 49:917-30.
- 115 Stokman MA, Spijkervet FJ, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JL, De Vries EG. Preventive intervention possibilities in radiotherapy and chemotherapy induced oral mucositis: results of meta-analyses. *Journal of Dental Research* 2006; 85:690-700.
- 194.
- 116 Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, et al. Cancer treatment induced oral mucositis: a critical review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2012; 41 (29):225-38.
- 117 Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer Supplement* 2004; 100:2026-46.
- 118 Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson ED, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer Supplement* 2004; 100:1995-2025.

119 Le QT, Kim HE, Schneider CJ, et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo controlled study. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29:2815-20.

120 Henke M, Alfonsi M, Foa P, et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29:2808-14.

121 Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, et al. A systematic review with meta-analysis of the effect of low level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2011; 19:1069-77.

122 Bensadoun RJ, Nair RG. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy induce mucositis: 2012 state of the art base on literature review and meta-analysis. *Current Opinion in Oncology* 2012; 24:363-70.

123 Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB Intervenciones para la prevención de la mucositis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.).

124 Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2011, Issue 4. Art. No.: CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub5.

125 Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Intervenciones para el tratamiento de la mucositis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Willey&Sons, Ltd).

- 126 Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003; 66(3):253-62.
- 127 Souba E, Simth R, Wilmore D. Intestinal consumption of intravenously administered fuels. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1985; 9:18-22.
- 128 Wischmeyer Paul E. Clinical applications of L- glutamine: Past, present and future. *Nutrition in Clinical Practice* 2003; 18: 377-385
- 129 Roth E, Funovics J, Mulhbalner F, et al: Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: Glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clinical Nutrition* 1982; 1:25-41.
- 130 Parry-Billings M, Evans J, Calder PC, et al. Does glutamine contributes to immunosupresion after major burns? *Lancet* 1990; 336:523-5.
- 131 Gerdien C. Melis, Nathalie ter Wengel, Petra G. Boelens, Paul A.M. van Leeuwen. Glutamine: recents developments in research on the clinical significance of glutamine. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2004;7: 59-70.
- 132 Askanazi J, Carpentier YA, Michelsen CB, Elwyn DH, Furst P, Kantrowitz LR, et al. Muscle and plasma aminoacids following injury. Influence of intercurrent infection. *Annals of Surgery* 1980; 192:78-85.
- 133 Van der Hulst RRWJ, Deutz NEP, Von Meyenfeldt MF, Elbers JMH, Stockbrugger RW, Soeters PB. Decrease in mucosal glutamine concentration in the nutritionally depleted patient. *Clinical nutrition* 1994; 13:228-33.
- 134 Kubota A, Meguid M, Hitch D. Aminoacid profiles correlate diagnostically with organ site in three kinds of malignant tumors. *Cancer* 1992; 69:2343-8.
- 135 Neu J, De Marco V, Li N. GLutamine: Clinical applications and mechanisms of action. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2002; 5:69-75.

136 Zeigler T, Benfell K. Safety and metabolic effects of L-glutamine administration in humans. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990; 14(S):137-46.

137 Zeigler T, Young L, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Annals of Internal Medicine* 1992; 116:821-8.

138 Burke D, Alverdy J, Aoye E, et al. Effect of route of glutamine administration on mortality following experimental enterocolitis. *Journal of parenteral and Enteral Nutrition* 1990; 14(S):8.

139 Cao Y, Feng Z, Hoos A, et al. Glutamine enhances gut glutathione production. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1990; 22:224-7.

140 Souba WW, Klimberg VS, Hautamaki RD, et al. Oral glutamine reduces bacterial translocation following abdominal radiation. *Journal of Surgical Research* 1990; 48:1-5.

141 Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 1990; 66:62-8.

142 Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M, et al. Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Archives of surgery* 1990; 125:1040-5.

143 Fong Y, Marano MA, Barber A, et al. TPN and bowel rest/modif. The metabolic response to endotoxin in humans. *Annals of surgery* 1989; 210:449-57.

144 Fox AD, Kripke SA, De Paula J, et al. Effect of a glutamine-supplemented enteral diet on metotrexate-induced enterocolitis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1988; 12:325-31.

145 Anderson PM, Skubitz KM. Oral glutamine suspension to ameliorate chemotherapy induced mucositis. *American Journal of Pediatrics Hematology/Oncology* 1993; 2:32.

- 146 Skubitz KM, Anderson PM. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1996; 127:223-8.
- 147 Skubitz K.M., Anderson P.M. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: A pilot study. *J Lab Clin Med* 1996;127:223-8.
- 148 Muscaritoli M, Micozzi A, Conversano L, Martino P, Petti MC, Cartoni C, Cascino A, Rossi-Fanelli F. Oral glutamine in the prevention of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity. *European Journal of Cancer* 1997;33(2):319-320.
- 149 Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998; 83(7):1433-1439.
- 150 Eng-Yen Huang, Stephen Wan Leung, Chon-Jong Wang, Hui-Chun Chen, Li-Min Sun, Fu-Min Fang, Shyh-An Yeh, Hsuan-Chih Hsu, Ching-YehHsiung. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Oncology Biol Phys* 2000;46(3):535-539.
- 151 Ziegler Thomas R. Glutamine supplementation in cancer patients receiving bone marrow tansplantation and high dose chemotherapy.*Journal of Nutrition.* 2001;131:2578S-2584S.
- 152 Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Fanelli FR. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 183-190.
- 153 Savarese DMF, Savy G, Vahdat L, Wischmeyer PE, Corey B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treatment Reviews* 2003; 29: 501-513.

- 154 Peterson DE, Jones JB, Petit RG. Randomized, placebo-controlled trial of saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007;109(2):322-31.
- 155 Kwon Choi, SeungSei Lee, SukJoong Oh, SeongYongLim, Si Young Lim, WooKyuJeon, Tae Yun Oh, JeongWook Kim. The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. *Clinical nutrition* 2007;26: 57-62.
- 156 Algara M, Rodríguez N, Viñals P, Lacruz M, Foro P, Reig A, Quera J, Lozano J, Fernandez-Velilla E, Membrive I, Dengra J, Sanz X. Prevention of radiochemotherapy-induced esophagitis with glutamine: Results of a pilot Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 ;69(2):342-349.
- 157 Greenlee H, Hershman DL. Use of antioxidant supplements during Breast Cancer Treatment: a comprehensive review. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115: 437-452.
- 158 Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998; 83:1433-9.
- 159 Cerchietti LC, Navigante AH, Lutteral MA, et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006; 65:1330-7.
- 160 CoghlinDickson TM, Wong RM, Offrin RS, et al. Effect of oral glutamine supplementation during the bone marrow transplantation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2000; 24:61-6.
- 161 Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, et al. 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *British Journal of Cancer* 1994; 70:732-5.

162 Okuno SH, Woodhouse CO, Loprinzi CL, et al. Phase III controlled evaluation of glutamine for decreasing stomatitis in patient receiving fluorouracil (5-FU) based chemotherapy. *American Journal of Clinical Oncology* 1999; 22:258-261.

163 Mahood D, Dose A, Loprinzi C. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *Journal Clinics Oncology* 1991; 9:449:52.

164 Cascinu S, Fedeli A, Fedeli S. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *European Journal of Cancer* 1994, 30:234-6.

165 Huang EY, Leung SW, Wang CJ, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: A pilot randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* 2000; 46:535-9.

166 Choi K, Lee SS, Oh SJ, et al. The effect of oral glutamine on 5-fluorouracil/leucovorin-induced mucositis/stomatitis assessed by intestinal permeability test. *Clinical Nutrition* 2007; 26:57-62.

167 Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S, et al. Pilot study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *The Journal of International Medical Research* 2008; 36:1383-91.

168 Li Y, Yu Z, Liu F et al. Oral glutamine ameliorates chemotherapy-induced changes of intestinal permeability and does not interfere with the antitumoreffect of chemotherapy in patients with breast cancer: a prospective randomized trial. *Tumori* 2006; 92:396-401.

169 Elting LS, Cooksley C., Chambers M., Cantor S.B., Manzullo E., Rubenstein E.B. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003; 98(7):1531-1539.

- 170 Huang E, Leung SW, Wang C, Chen H, Sun L, Fang F, Yeh S, Hsu H, Hsiung C. Oral glutamine to alleviate radiation induced oral mucositis: A pilot randomized trial. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2000, 46(3), 535-539.
- 171 Cerchietti LCA, Navigante AH, Lutteral MA, Castro MA, Kirchuk R, Bonomi M, Cabalar ME, Roth B, Negretti G, Sheinker B, Uchima P. Double-Blinded, placebo-controlled trial intravenous L-Alanyl L-Glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head and neck cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006, 65(5); 1330-1337.
- 172 Sarumathy S, Ismail AM, Palanisamy A. Efficacy and safety of oral glutamine in radiation induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* vol 5, Suppl 4, 2012.
- 173 Al-Zahawi SM, Marouf SS, Al-Barzenji, Hassan AM. Effectiveness of prophylactic agents in prevention of oral mucositis in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy. *J Bagh College Dentistry* 2014.Vol. 25(4): 56-59.
- 174 Imai T, Matsuura K, Asada Y, Sagai S, Katagiri K, Ishida E, Saito D, Sadayasu R, Wada H, Saijo S. Effect of HMB/Arg/Gln on the Prevention of Radiation Dermatitis in Head and Neck Cancer Patients Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *Jpn J CLin Oncol* 2014; 44(5):422-7.
- 175 Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Kuma Sur P. Role oof oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *Soth Asian J Cancer.* 2014; 3(1): 8-12.
- 176 Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, Takenaka Y, Nakahara S, Takagi T, Tsugane M, Hayashi N, Maeda K, Inohara H, Uejima E, Ito T. *Oncology Reports* 2015. 33; 33-39.

10. ANEXOS

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO QUE VAN A RECIBIR RADIOTERAPIA.

OBJETIVOS:

- Prevenir o reducir la aparición de efectos secundarios al tratamiento.
- Promover el autocuidado. Establecer un vehículo de comunicación.

EVALUACIÓN EN LA PRIMERA VISITA.

- Atención a la herida quirúrgica si la hay.
- Si es portador de traqueotomía, atención al estoma e indicaciones para su cuidado.
- Exploración visual de la boca a grosso modo para establecer el estado basal, antes de remitir al paciente al dentista :
 - Sin dientes.
 - Prótesis removible.
 - Boca séptica y negligente: la zona que se verá más afectada por la xerostomía será el cuello dental, desmineralizándose el esmalte y apareciendo caries cervical.
 - Boca cuidada y de apariencia normal: es cuando la intervención será más gratificante.
- Las recomendaciones y pautas se introducirán según el grado de recepción del paciente.

RECOMENDACIONES ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO.

GENERALES:

- Crema hidratante para la piel que va a ser irradiada, que mantenga o aporte cierta humedad sin ser excesivamente grasa (piel rasurada y zona de oreja).
- Fotoprotector al menos de 35 para todo tipo de piel. Bálsamo labial.
- Si tiene piezas dentarias masticar chicle sin azúcar, para mantener las glándulas salivares estimuladas. Si no los tiene (edéntulo) caramelos sin azúcar.
- Aumentar la ingesta de líquidos. Humidificador por la noche.
- Evitar agentes agresivos:
 - Alimentos o bebidas excesivamente fríos/calientes.
 - Alcohol y tabaco.
 - Comidas muy secas, pegajosas que se pegan al paladar, picantes, muy saladas, ácidos que irritan la mucosa. La dieta debe ser variada, pobre en grasas, tipo mediterránea.
 - Dieta cariígena: los azúcares aumentan el riesgo de caries. Si es necesario un dietista para evitar la disminución de peso.

PARA LA CAVIDAD ORAL:

- Visitar al dentista: Una ortopantomografía determina las piezas dentarias con riesgo de sufrir una infección en el maxilar, restos radiculares, focos apicales, pulpitis, granulomas, etc. No se debería

iniciar Radioterapia antes de sanear la boca. Se deben eliminar las piezas en mal estado dando tiempo a la cicatrización. Fluoraciones.

- Limpieza de la boca tras cada comida y fundamental antes de acostarse.
- Cepillado correcto eliminando la placa bacteriana con cepillo blando tipo postquirúrgico. El cepillo eléctrico puede usarse en casos con alguna deficiencia o si la higiene la realiza una 2ª persona. No olvidar la lengua.
- Dentífrico lo más fluorado posible (> 1350 ppm de fluor). Evitar los que contiene sustancias irritantes.
- Enjuagues: los comerciales suelen picar las mucosas. Se recomienda
- Agua bicarbonatada para alcalinizar el PH, si el sabor desagrada hacer con infusiones de tomillo.
- Complementos:
 - Cepillos inter-proximales.
 - Hilo dental: si nunca se ha usado, mejor emplearlo al finalizar RTP. En caso de QT y si hay sangrado evitarlo.
- Si es portador de prótesis removible: buena higiene con cepillo duro y diferente al de la boca, con soluciones antisépticas.

RECOMENDACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO.

GENERALES:

- Para la piel, si hay radiodermatitis, según el grado modificar crema hidratante. Si es grado III: combinar pomadas epitelizantes con una solución acuosa de EOSINA al 2% pues seca muy bien y permite seguir con la irradiación al no ser compuesto de metal. No se recomienda la solución de Yodo.
- Especial atención con la piel de la oreja, se agrieta y da mucho dolor.
- Si los labios tiene fisuras o hay queilitis combinaremos bálsamo labial con una pomada antibiótica. Evitar irritantes de cavidad oral y piel.
- Vigilar la piel del cuello y si fuera necesario podemos usar “una bufanda” de protección bajo las cintas que sujetan la cánula de traqueotomía, apósitos de silicona.
- Preguntar sobre su dieta: comer en pequeños bocados ayudándose de salsas o gelatinas para facilitar deglución. Control de peso. Soporte nutricional cuando la dieta sea insuficiente.

CAVIDAD BUCAL:

- Si hay lesiones asociadas a xerostomía, que provocan discomfort oral, dolor mucosa e hipersensibilidad dentaria, pueden hacer al paciente desistir de la limpieza oral TAN NECESARIA.
- Sustitutos de saliva si le alivian al paciente.
- Eliminaremos el cepillo aunque sea suave, utilizaremos torundas de algodón o el dedo envuelto en gasa.
- Eliminaremos el dentífrico, mojaremos la torunda o la gasa en el líquido de enjuague elegido.
- Enjuagues:
 - Solución de bicarbonato y/o solución fisiológica para alcalinizar el PH oral.

Anexo 10.1. Protocolo de tratamiento en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia (Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz) (Cont.).

- Agua de tomillo.
- Agua de manzanilla.
- Solución de clorhexidina sin alcohol.
- Solución de lidocaína, pero evitando los gargarismos.
- Irrigador bucal: permite arrastrar restos de comida sin dolor, llegando a todos los rincones, y puede utilizarse agua o con el enjuague elegido. Si el paciente está encamando o lo realiza otra persona usar una jeringa.
- Anestésico local, como el colutorio anestésico o gel de lidocaína aplicado por toda la mucosa antes de las comidas.
- Retirar prótesis móviles o sólo usarlas para comer. Con la xerostomía la fijación es menor.
- Retirar los complementos. Hilo dental y cepillo inter-proximal.

RECOMENDACIONES UNA VEZ FINALIZADO TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA.

GENERALES:

- Evaluar la situación; reforzar los hábitos adquiridos y dar nuevas instrucciones.
- Para la piel de cara y cuello, insistir en la necesidad de seguir hidratándola.
- Usar fotoprotección adecuado al tipo de piel, aunque no se vaya a tomar el sol, para evitar pigmentaciones.
- Labios. Bálsamo labial o crema cacao.
- Si el paciente presenta xerostomía, podemos recomendarles diferentes soluciones, usando la que le consuele más:
 - Estimulantes de saliva por indicación médica.
 - Ingesta de líquidos: agua, zumos e infusiones a pequeños sorbos.
 - Chupar pastillas de vitamina C.
 - Chupar pastillas de azúcar de limón o canela.
 - Chupar trocitos de piña natural, manzana tipo fuji, melón.
 - Chupar trocitos de hielo aromatizado.
 - Buches de agua retenidos en la boca.

CAVIDAD ORAL:

- Visitar al dentista a los dos meses, para controlar la situación. Si hay que realizar alguna intervención en la cavidad bucal, sería conveniente la oxigenación hiperbárica previa, si se puede es mejor esperar 1 o 2 años. Readaptar prótesis, si se ha perdido peso queda grande y se ha de repasar.
- Puede empezar a usar el tipo de cepillo habitual, no muy duro.
- Dentífrico con alto contenido en fluor, se puede recomendar:
 - Línea comercial para boca seca de distintas marcas.
 - Línea comercial para sensibilidad dentaria.
- Introducir complementos para mejorar su higiene: cepillos inter-proximales e hilo dental, etc.
- Puede continuar con el enjuague usado durante la RTP, que no sea medicamentoso o probar los comerciales.
- Seguir evitando los agentes irritantes.

Anexo 10.1. Protocolo de tratamiento en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia (Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz) (Cont.).

- Reforzar los hábitos adquiridos, celebrando al paciente lo bien que ha cuidado su boca durante el tratamiento.

TIPOS DE ENJUAGUES:

- Desbridante para eliminar placas, costras, detritus y suciedad lingual:
 - $\frac{3}{4}$ partes de bicarbonato y $\frac{1}{4}$ parte de agua oxigenada.
 - $\frac{3}{4}$ partes de suero fisiológico y $\frac{1}{4}$ parte de agua oxigenada.
 - $\frac{1}{2}$ parte de sidra y $\frac{1}{2}$ de soda.
- Antiséptico, para estomatitis, gingivitis, aftas:
 - Hexetidina.
 - Clorhexidina.
 - Solución acuosa de Iodopovidona (no durante el tratamiento).
- Anestésico: si hay mucho dolor en la boca que impide la ingesta:
 - Lidocaína viscosa al 2%.
 - Solución de 100 cc de agua con 1 ampolla de lidocaína. No se recomienda hacer gargarismos con esta solución.
 - Se puede añadir lidocaína a cualquiera de los enjuagues (tomillo, manzanilla, etc).
- Antibiótico y/o antifúngico para infecciones bucales prescritas por el médico.
- Mucositis grado III – IV:
 - 1 litro de agua manzanilla + 5cc de clorhexidina + 2 ampollas de 4 mg de dexametasona + 1 ampolla de scandicaína + 5 cc de cloruro sódico + 5cc bicarbonato sódico.
- RECOMENDAR NO COMER NI BEBER EN LA MEDIA HORA SIGUIENTE.

CONTROL DE LA MUCOSITIS.**TRATAMIENTO:**

- Solución mixta:
 - Colutorio de clorhexidina 0.12%, 5 ml cada 8 horas.
 - Colutorio de bencidamina 0.15%, 5ml cada 8 horas.
 - Solución oral de sucralfato 1gr en 5 ml cada 8 horas.
- Para el dolor: AINE, \pm opioides menores; opioides mayores (solución al 2% de clorhidrato de morfina).
- Antimicóticos por asociación con candidiasis.
- GM –CSF en fase ulcerativa en enjuagues (LEUCOMAX® o similares):
300µg en 250 cc. Se usan 20cc en cada enjuague durante 5 minutos sin tragar y se repite a la hora. Así todos los días, a la misma hora. A los tres días, si hay respuesta completa de las lesiones o no hay respuesta se suspende el tratamiento con GM-CSF. Si hay respuesta parcial se usa otros 3 días. Se realiza un hemograma semanal de control.

XEROSTOMÍA: como tratamiento médico:

Amifostina intravenosa; Pilocarpina clorhidrato (5mg/8h) para aumentar el flujo salivar en la disminución de la candidiasis oral clínica.

Anexo 10.1. Protocolo de tratamiento en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia (Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz) (Cont.).

Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)..... Nº EUDRACT/ Nº Protocolo AEMPS.....	Nº NOTIFICACION (Promotor)
Notificación realizada a Eudravigilance <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1ª. PAIS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		
	DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER			DÍA	MES	AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA. (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLAJE <input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE Desenlace <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA RA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN SIN SECUELAS <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN CON SECUELAS <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO		

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO	18. FECHAS DE FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE			20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE	

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO	22c. FECHAS DE FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INVESTIGADOR	
24c. CÓDIGO DE LABORATORIO (Nº AEMPS)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TÉCNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELÉFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

Anexo 10.2. Formulario de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España.

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación.
2. Las sospechas de RA mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de RA graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En dicha información podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

- Ø. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "Nº de notificación" que aparece sombreado.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).
7. Se describirá la RA en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.
- 8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
14. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.
15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien "voluntario sano" en caso de tratarse de tal.
19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.
22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

CLASIFICACIÓN DEL ACTG DE LA INTENSIDAD DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS EN ADULTOS

	TOXICIDAD DE GRADO 1	TOXICIDAD DE GRADO 2	TOXICIDAD DE GRADO 3	TOXICIDAD DE GRADO 4
HEMATOLOGÍA				
HEMOGLOBINA	9,6-10,5 g/dl	8,0-9,5 g/dl	6,5-7,9 g/dl	< 6,5 g/dl
RECuento ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS	1000-1500/mm ³	750-999/mm ³	500-749/mm ³	< 500/mm ³
PLAQUETAS	75.000-99.000/mm ³	50.000-74.999/mm ³	20.000-49.999/mm ³	< 20.000/mm ³ o petequias difusas
COCIENTE INTERNACIONAL NORMALIZADO DEL TIEMPO DE PROTROMBINA (CIN)	1,1-1,5 x límite superior de la normalidad	1,6-2,0 x límite superior de la normalidad	2,1-3,0 x límite superior de la normalidad	> 3 x límite superior de la normalidad
BIOQUÍMICA				
METAHEMOGLOBINA	5-9,9%	10,0-14,9%	15,0-20,0%	> 20%
ALBÚMINA, SUERO, BAJA	3,0 g/dl < límite inferior de la normalidad	2,0-2,9 g/dl	< 2,0 g/dl	no procede
HIPONATREMIA	130-134 mEq/l	123-129 mEq/l	116-122 mEq/l	≤ 115 mEq/l o variación del estado mental o convulsiones
HIPERNATREMIA	146-150 mEq/l	151-157 mEq/l	158-165 mEq/l	> 165 mEq/l o variación del estado mental o convulsiones
HIPOCALCEMIA (calcio iónico)	3,0-3,4 mg/dl	2,5-2,9 mg/dl necesidad de aporte	2,0-2,4 mg/dl o necesidad de aporte u hospitalización	< 2 mg/dl o paresia o íleo o arritmia potencialmente mortal
HIPERCALCEMIA (calcio iónico)	5,6-6,0 mg/dl	6,1-6,5 mg/dl	6,6-7,0 mg/dl	> 7,0 mg/dl o paresia o íleo o arritmia potencialmente mortal
TRIGLICÉRIDOS (en ayunas)	-----	400-750 mg/dl	751-1.200 mg/dl	> 1.200 mg/dl
COLESTEROL	200-239 mg/dl	240-300 mg/dl	301-400 mg/dl	> 400 mg/dl
HIPOGLUCEMIA	55-66 mg/dl	40-54 mg/dl	30-39 mg/dl	< 30 mg/dl o variación del estado mental o coma

Anexo 10.3. Clasificación del ACTG de la intensidad de los acontecimientos adversos en adultos.

	TOXICIDAD DE GRADO 1	TOXICIDAD DE GRADO 2	TOXICIDAD DE GRADO 3	TOXICIDAD DE GRADO 4
HIPERGLUCEMIA	116-160 mg/dl	161-250 mg/dl	251-500 mg/dl	> 500 mg/dl o cetoacidosis o convulsiones
HIPERURICEMIA	7,5-9,9 mg/dl	10,0-12,0 mg/dl	12,1-15,0 mg/dl	> 15,0 mg/dl
HIPOCALCEMIA, corregida en función de la albúmina	8,4-7,8 mg/dl	7,7-7,0 mg/dl	6,9-6,1 mg/dl	< 6,1 mg/dl o arritmia potencialmente mortal o tetania
HIPERCALCEMIA, corregida en función de la albúmina	10,6-11,5 mg/dl	11,6-12,5 mg/dl	12,6-13,5 mg/dl	> 13,5 mg/dl o arritmia potencialmente mortal o tetania
HIPOMAGNESEMIA	1,4-1,2 mEq/l	1,1-1,0 mEq/l o necesidad de aporte	0,9-0,6 mEq/l o necesidad de aporte intensivo u hospitalización	< 0,6 mEq/l o arritmia potencialmente mortal
HIPOFOSFATEMIA	2,0-2,4 mg/dl	1,5-1,9 mg/dl o necesidad de aporte	1,0-1,4 mg/dl o necesidad de aporte intensivo u hospitalización	< 1,0 mg/dl o arritmia potencialmente mortal o ICC
HIPERBILIRRUBINEMIA	1,1-1,5 x límite superior de la normalidad	1,6-2,9 x límite superior de la normalidad	3-5 x límite superior de la normalidad	> 5 x límite superior de la normalidad
HIPERPOTASEMIA	5,6-6,0 mEq/l	6,1-6,5 mEq/l	6,6-7,0 mEq/l	> 7,0 mEq/l
HIPOPOTASEMIA	3,0-3,4 mEq/l	2,5-2,9 mEq/l	2,0-2,4 mEq/l	< 2,0 mEq/l
BUN (urea)	1,25-2,5 x límite superior de la normalidad	2,6-5,0 x límite superior de la normalidad	5,1-10,0 x límite superior de la normalidad	> 10 x límite superior de la normalidad
CREATININA	1,1-1,5 x límite superior de la normalidad	1,6-3,0 x límite superior de la normalidad	3,1-6,0 x límite superior de la normalidad	> 6,0 x límite superior de la normalidad o necesidad de diálisis
CPK (CK) (no relacionada con el esfuerzo)	1,1-2,0 x límite superior de la normalidad	2,1-4,0 x límite superior de la normalidad	4,1-6,0 x límite superior de la normalidad	> 6,0 x límite superior de la normalidad

Anexo 10.3. Clasificación del ACTG de la intensidad de los acontecimientos adversos en adultos (Cont.).

	TOXICIDAD DE GRADO 1	TOXICIDAD DE GRADO 2	TOXICIDAD DE GRADO 3	TOXICIDAD DE GRADO 4
ENZIMAS				
AST/SGOT	1,25-2,5 x límite superior de la normalidad	2,6-5 x límite superior de la normalidad	5,1-10 x límite superior de la normalidad	> 10 x límite superior de la normalidad
ALT/SGPT	1,25-2,5 x límite superior de la normalidad	2,6-5 x límite superior de la normalidad	5,1-10 x límite superior de la normalidad	> 10 x límite superior de la normalidad
FOSFATASA ALCALINA	1,25-2,5 x límite superior de la normalidad	2,6-5 x límite superior de la normalidad	5,1-10 x límite superior de la normalidad	> 10 x límite superior de la normalidad
AMILASA	>1,0-1,5 x límite superior de la normalidad	>1,5-2,0 x límite superior de la normalidad	>2,0-5,0 x límite superior de la normalidad	> 5 x límite superior de la normalidad
LIPASA	>1,0-1,5 x límite superior de la normalidad	>1,5-2,0 x límite superior de la normalidad	>2,0-5,0 x límite superior de la normalidad	> 5 x límite superior de la normalidad
ANÁLISIS DE ORINA				
PROTEINURIA	1+, 30-100 mg/dl	2+, >100 mg/dl-300 mg/dl	3+, >300 mg/dl	síndrome nefrótico
HEMATURIA	sólo microscópica, < 10 hematíes	macroscópica, sin coágulos, 10-100 hematíes	macroscópica, con coágulos, > 101 hematíes	obstructiva o necesidad de tratamiento
CARDÍACA				
ALTERACIÓN DEL RITMO CARDÍACO	-----	asintomático, signos transitorios, no requiere tratamiento	recurrente/persistente; no requiere tratamiento	arritmia inestable que requiere tratamiento u hospitalización
HIPERTENSIÓN	aumento transitorio > 20 mm; sin tratamiento	aumento recurrente crónico > 20 mm, requiere tratamiento	requiere tratamiento agudo ambulatorio	hospitalización
HIPOTENSIÓN	hipotensión ortostática transitoria, no requiere tratamiento	síntomas corregibles con tratamiento con líquidos orales	requiere líquidos IV, no requiere hospitalización	requiere hospitalización
PERICARDITIS	derrame mínimo	derrame asintomático leve o moderado; sin tratamiento	derrame sintomático, dolor, cambios en ECG	taponamiento; requiere pericardiocentesis o cirugía
HEMORRAGIA, PÉRDIDA DE SANGRE	oculta microscópica	leve, sin transfusiones	hemorragia macroscópica; transfusión de 1-2 unidades	hemorragia masiva; transfusión de > 3 unidades

Anexo 10.3. Clasificación del ACTG de la intensidad de los acontecimientos adversos en adultos (Cont.).

	TOXICIDAD DE GRADO 1	TOXICIDAD DE GRADO 2	TOXICIDAD DE GRADO 3	TOXICIDAD DE GRADO 4
RESPIRATORIA				
TOS	transitoria; sin tratamiento	tos asociada a tratamiento, tratamiento local no narcótico	tos asociada a tratamiento, requiere tratamiento narcótico	no controlada
DISNEA	leve, no interfiere en las actividades habituales	moderada, interfiere en las actividades habituales, requiere tratamiento intermitente	moderadamente debilitante, requiere oxígeno nasal	Intensa, requiere soporte ventilatorio
BRONCOESPASMO AGUDO	transitorio, no requiere tratamiento, 70%-80% del flujo máximo	req. requiere tratamiento, el FEV se normaliza con broncodilatador en el 50% del flujo máximo	el FEV no se normaliza con broncodilatador en el 50% del flujo máximo, retracción	cianosis, FEV < 25% del flujo máximo, intubación
GASTROINTESTINAL				
ESTOMATITIS	molestia leve; no limita las actividades	ligera limitación al comer y hablar	clara limitación al comer y beber	no puede beber; requiere líquidos IV
NÁUSEAS	molestia leve y transitoria; mantiene ingesta razonable	molestia moderada, disminución de la ingesta, cierta limitación de las actividades o disminución de la ingesta < 3 días	molestia intensa, no hay disminución significativa de la ingesta, actividades limitadas o ingesta mínima ≥ 3 días	ingesta mínima de líquidos o requiere hospitalización
VÓMITOS	vómitos transitorios, 2-3/d o duración < 1 semana	vómitos moderados, 4-5/d o duración < 1 semana	vomita todos los alimentos y líquidos en 24 h, hipotensión ortostática o requiere tratamiento con líquidos IV	shock hipotensivo, requiere hospitalización y tratamiento con líquidos IV
ESTREÑIMIENTO	leve	moderado, requiere tratamiento	Intenso, requiere tratamiento, vómitos	distensión con vómitos
DIARREA	>3 deposiciones sueltas/día durante <1 semana	5-7 deposiciones sueltas/día o deposiciones sueltas nocturnas durante ≥1 semana; necesita tratamiento	Hipotensión ortostática o > 7 deposiciones sueltas/día o necesita líquidos IV	shock hipotensivo u hospitalización, tratamiento con líquidos IV
DOLOR ABDOMINAL	leve, transitorio, esporádico	moderado, transitorio	Intenso, requiere analgésicos	Intenso con signos peritoneales de defensa

Anexo 10.3. Clasificación del ACTG de la intensidad de los acontecimientos adversos en adultos (Cont.).

	TOXICIDAD DE GRADO 1	TOXICIDAD DE GRADO 2	TOXICIDAD DE GRADO 3	TOXICIDAD DE GRADO 4
NEUROLÓGICA/NEUROMUSCULAR				
NEUROCEREBELOS	Incoordinación, leve disdiadocinesia	temblor Intencional, diadocinesia, habla dificultosa, nistagmo	ataxia locomotriz	Incapacidad
ESTADO DE ÁNIMO	ansiedad o depresión leves	ansiedad o depresión moderadas, requiere tratamiento	ansiedad o depresión intensas o manía; necesita ayuda	psicosis aguda; incapacidad, necesita hospitalización
CONTROL NEUROLÓGICO	confusión/agitación	confusión/agitación moderadas; cierta limitación de las AVD; tratamiento mínimo	confusión/agitación intensas	psicosis tóxica; hospitalización
FUERZA MUSCULAR	debilidad subjetiva; sin síntomas/signos objetivos	debilidad objetiva leve, sin pérdida funcional	debilidad objetiva; limitación funcional	parálisis

Anexo 10.3. Clasificación del ACTG de la intensidad de los acontecimientos adversos en adultos (Cont.).

B. PRINCIPIOS PARA TODA INVESTIGACION MÉDICA

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.
14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar como se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.
15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.
16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.
17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.
18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.
19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.
20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MÉDICA MUNDIAL

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos
Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996; 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000; Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002; Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

A. INTRODUCCION

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.
- La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.
2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.
3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".
5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están sub-representadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.
6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.
7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.
9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones son más vulnerables que otras y necesitan protección especial. Estas poblaciones incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.
10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

Anexo 10.4. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

C. PRINCIPIOS APLICABLES CUANDO LA INVESTIGACION MEDICA SE COMBINA CON LA ATENCION MEDICA

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.
32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:
 - El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
 - Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.
33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participen en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.
34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.
35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.
23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.
24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir informaciones adecuadas acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.
25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podrá ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.
26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con el por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.
27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que esta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.
28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.
29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.
30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se cifan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Anexo 10.4. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Cont.).

**CERTIFICADO**

La Compañía **HDI HANNOVER INTERNACIONAL (ESPAÑA) Seguros y Reaseguros, S.A.**, con domicilio en **Madrid, C/ Luchana 23**,

CERTIFICA:

Que esta Compañía de Seguros tiene contratada y en vigor una Póliza de Responsabilidad Civil, registrada con el número **130/001/006591** cuyo Tomador del Seguro es **DAVID LOPEZ VAQUERO**, con domicilio en **Avda Ana de Viya nº 21 (11009) CÁDIZ**.

Que la citada Póliza garantiza, en sus términos, la Responsabilidad Civil Legal del Promotor derivada del Ensayo Clínico abajo detallado, por los **daños personales** causados en los sujetos como consecuencia del Ensayo Clínico, así como los **perjuicios económicos** que se deriven directamente de los mismos, de acuerdo con el art. 61 de la Ley 29/2006 de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, el cual prescribe la contratación obligatoria de la correspondiente cobertura de Seguro y con el art. 8 del Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, (B. O. E de 7 de Febrero de 2004), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos y de acuerdo con las limitaciones expresamente pactadas en Póliza con el Tomador del Seguro. No obstante, la Póliza cumple con los requerimientos legales establecidos en la legislación española al día de su emisión.

Además de la Responsabilidad Civil Legal del promotor del ensayo clínico, queda amparada la Responsabilidad Civil Legal del Investigador y sus colaboradores, la del hospital, centro y Fundación donde el Ensayo se realice, así como la del titular del mismo.

Título del ensayo:

Ensayo Clínico Aleatorizado doble ciego y controlado con placebo para evaluar el uso de la glutamina como agente protector en la mucositis oral y la radiodermatitis inducida por la radioterapia o radio/quimioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

Código de protocolo:

GLN-CMF-RTP

Centro:

Hospital Universitario Puerta del Mar

Investigador Principal:

Dr. López Vaquero

Duración prevista

del 01.05.2010– 01.05.2011

ensayo:

Se amparan los siniestros ocurridos dentro del periodo de duración del ensayo o de los 24 meses siguientes a la finalización del mismo.

Límite máximo asegurado por año de seguro:

€6.000.000-

Sublímite por sujeto sometido a ensayo (aplicable sobre el sublímite anual):

€ 500.000-

En caso de no ser aprobado el ensayo por los organismos competentes para ello, el presente Certificado carecerá de todo tipo de validez.

Y para que así conste, se emite el presente Certificado en Madrid, a 11 de Marzo de 2010.

HDI HANNOVER INTERNATIONAL ESPAÑA
Cía. de Seguros y Reaseguros, S.A.
[Firma manuscrita]

HDI HANNOVER INTERNATIONAL (ESPAÑA)
SEGUROS Y REASEGUROS, S.A.
Luchana, 23
28010 MADRID

Tel. 91 444 20 00
Fax 91 444 20 19
E-mail: hie@hdi.es

Banco Popular Español
Cta. Cte. 0075 1083 71 060 00412 06
IBAN ES 45 0075 1083 71 060 00412 06
SWIFT CODE: POPUESMM

HDI HANNOVER INTERNATIONAL ESPAÑA Seguros y Reaseguros, S.A. (Sociedad Unipersonal inscrita en el R.M. de Madrid, tomo: 9.448, Libro: 0, Folio: 29, Sección 8, Hoja M-156031, Inscripción 1.ª Autorizada por O.M. de fecha 22-12-1995, inscrita en el Registro de Entidades Aseguradoras N.º C-726, C.I.F. A81250243.

Mod. 10/01

Anexo 10.5. Póliza de seguros del estudio.